

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO VENDRAMINI ORLETTI

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELOS VÍRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T
HUMANAS (HTLV-1/2) EM POPULAÇÃO ADULTA, ATENDIDA NAS UNIDADES
DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA-ES**

VITÓRIA – ES

2012

MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO VENDRAMINI ORLETTI

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELOS VÍRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T
HUMANAS (HTLV-1/2) EM POPULAÇÃO ADULTA, ATENDIDA NAS UNIDADES
DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA-ES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira.

Coorientadora: Profa. Dra. Angélica Espinosa Miranda.

VITÓRIA – ES

2012

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

O61p Orletti, Maria do Perpétuo Socorro Vendramini, 1960-
Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1/2) em população adulta, atendida nas unidades de saúde do município de Vitória-ES. / Maria do Perpétuo Socorro Vendramini Orletti. – 2012.
91 f. : il.

Orientador: Fausto Edmundo Lima Pereira.
Coorientador: Angélica Espinosa Barbosa Miranda.
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) –
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Infecção por HTLV. I. Pereira, Fausto Edmundo Lima. II. Miranda, Angélica Espinosa Barbosa. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

A mestranda MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO VENDRAMINI ORLETTI apresentou a dissertação intitulada “ **PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELOS VÍRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV-1/2) EM POPULAÇÃO ADULTA ATENDIDA NAS UNIDADES DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA-ES**” em sessão pública, no dia 31 de agosto de 2012, como requisito final para obtenção do título de **Mestre em Doenças Infecciosas**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu (X) **aprovar** () **reprovar** a dissertação para habilitar a farmacêutica MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO VENDRAMINI ORLETTI a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória, ES, 31 de agosto de 2012.

Profa. Dra. Marina Lobato Martins de Oliveira
(Membro Externo)

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
(Membro Interno)

Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
(Orientador)

Profa. Dra. Angelica Espinosa Barbosa Miranda
(Co-orientadora)

Ao meu esposo Antônio Cosme Del Rey e aos nossos
filhos Giovanna, Lorena e Ângelo Orletti Del Rey

“Dê o Primeiro Passo

Cuidado para que seus sonhos não se transformem em meros projetos e
intenções...

Frustração é o nome que se dá aos castelos que muitas vezes nossas mãos não
quiseram construir.

Não desanime apenas porque sua meta exigirá longo esforço.

Toda longa caminhada começa no primeiro passo.

Um livro de mil folhas foi escrito página por página, palavra por palavra.

Não fique contando as prováveis dificuldades que vai encontrar, pois é possível que
desista antes mesmo de começar.

Ponha-se a trabalhar e as dificuldades serão naturalmente resolvidas quando
aparecer, se aparecer.

Jamais esqueça que dando o primeiro passo você se sentirá animado a dar logo o
segundo e assim sucessivamente até a conquista das suas aspirações.

Quanto mais anda mais se sente empolgado em se aproximar do alvo desejado.

Quanto mais parado você fica, mais cansado e desanimado você estará.

Não se preocupe em se sentir ainda despreparado para atingir objetivos que você
tanto acalanta.

Ninguém está totalmente pronto quando inicia um novo projeto.

Comece a trabalhar pelos seus ideais e no curso dos acontecimentos você terá os
aprendizados necessários e fará os ajustes precisos para alcançar a meta desejada.

Você não atravessará uma rua se ficar apenas contemplando o outro lado da
calçada, o segredo do caminho é caminhar.

Se esperar pelo dia ideal para começar a trabalhar, você provavelmente não sairá
do lugar, então...

Dê o primeiro passo”

(José Carlos de Lucca)

AGRADECIMENTOS

Ao Criador, inteligência suprema do universo, por ter me dado forças para realizar mais esta conquista em minha vida.

Aos meus pais Antônio Orletti e Zaira Vendramini, pelo dom da vida e pela luta e dedicação que tiveram comigo.

Ao meu orientador Professor Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira por ter me acolhido no Núcleo de Doenças Infecciosas, pela dedicação, incentivo, confiança e ensinamentos fundamentais ao meu crescimento e pela oportunidade de realizar deste trabalho.

À minha coorientadora Prof. Dra. Angélica Espinosa Miranda, por ter acreditado em mim, pela atenção, perseverança e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu esposo Antônio Cosme Del Rey e aos filhos, Giovanna, Lorena e Ângelo Orletti Del Rey, pelo apoio e compreensão pelos momentos de ausência.

Ao amigo e Farmacêutico-Bioquímico Joaquim Batista Ferreira Filho, do laboratório de Imunologia do HUCAM-UFES pelo total apoio neste trabalho e pela realização dos testes sorológicos.

À Farmacêutica-Bioquímica e amiga Glênia Daros Sarnágliã, pela valiosa colaboração nas coletas e processamento das amostras.

À Dra. Marina Lobato Martins de Oliveira e Dra. Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti, da Fundação Hemominas, pela realização dos exames de PCR.

À Farmacêutica-Bioquímica e amiga Luciana Polaco Covre, pela colaboração no processamento das amostras.

Aos acadêmicos Danielli Orletti e Romer Braga pela colaboração nas entrevistas e coleta das amostras.

Ao Dr. Moises Palaci, pelo apoio fundamental na finalização da pesquisa.

Ao amigo e Biomédico Edivaldo Neves Ribeiro, pela colaboração na realização dos exames laboratoriais.

Ao amigo Zoel Luiz Erler, pela colaboração na digitação dos questionários.

À amiga Fátima Aparecida Pereira, pelo cuidado e orientação em todos os processos na secretaria do mestrado.

À Wayna Stringari, pela valiosa colaboração nos processos de aquisição dos Kits imunoenzimáticos.

À Instituição onde trabalho (HEMOES), pelo apoio e incentivo e em especial à Volmar Belisário Filho, Deoclides Lyra de Oliveira e Heryka Battisti Salviato.

Ao Neurologista Dr. Marcelo Ramos Muniz, pelo atendimento dos pacientes com resultado positivo.

À Dra. Claudia Biasutti, do Centro de referência em DST/AIDS, pela sugestão deste trabalho.

Ao estagiário Roger Coelho Zampier, pela colaboração no Laboratório de Imunologia.

Aos colegas do mestrado da turma de 2010, em especial a Robson Dettmann Jarske, pela amizade, apoio e incentivo.

A amiga Laudiceia Pereira Rosa Couto, do NDI, pelo apoio na esterilização dos materiais usados na pesquisa.

Ao Professor Dr. Daniel Gomes, pela colaboração na metodologia da PCR.

Ao amigo Elton Vinicius Silva, pela colaboração gráfica.

Ao PROAP-CAPEES, pelo financiamento deste projeto.

À Maria Zilma Rios pela orientação na formatação do texto.

À Secretaria Municipal de Saúde de Vitória, que abriu suas portas e não mediu esforços para que eu pudesse concretizar este sonho. Agradeço em especial, a todos que contribuíram tanto para a aprovação do meu projeto, bem como os diretores e funcionários das Unidades Municipais de Saúde pelo apoio:

Sandra Mara Soeiro Bof – SEMUS – Prefeitura de Vitória-ES

Adjane da Silva Vasconcelos, Amélia Joana da Silva e Cleonice de Jesus Costa da Silva – US Vereador Nenel de Miranda-Ilha das Caieiras.

Andréa Caliman Bragatto – US Dr. Luiz Cláudio Passos-Andorinhas

Arlene Broseguine Alves Tavares, Leidiane Teixeira da Silva e Jeisy Coelho Lima – US Dr. Jolindo Martins-Bairro República.

Maria Rita de B. Silva, Rogério da Victoria Pereira e Elza Nascimento Effgen – US João Augusto Bazet-Santa Tereza.

Carlos Tadeu Ferreira – US Avelina Maria Lacerda Gonçalves

Cátia Cristina Vieira Lisboa, Leidimar Perini dos Santos Bahiense e Andressa C. Aragon – US Raul Oliveira Nunes-Jardim Camburi.

Clarice Sampaio Cunha – US Resistência.

Fabiane Lima Simões - US Dr. Thomaz Tommasi-Bonfim.

Francesca Salazar Frizzera e Luciana Pereira Salino – US Lucilo Borges Santa' Anna-Praia do Suá.

Helena Christ, Ruth de Souza Fortunato e Klauzer Borges - US Dr. José Moysés-Santa Luiza.

Iraci Aparecida Marques Oliveira Ferreira e Guida de Cássia Elesbão de Almeida – US Dr. Affonso Schwab-Fonte Grande.

José Maria do N. Falcão, Eliana Anjo Cordeiro, Armelinda Ferreira da Silveira e Dirceu Bernardino Xavier – US Santo André.

Juliana Destéfani Passamani Romano, Fernanda Lemos Encarnação, Dalila Helmer e Bianca da Silva Araujo Fernandes – US Otaviano Rodrigues de Carvalho-Jardim da Penha.

Juvêncio José dos Reis Filho, Irma Weidenhoeft e Érida Trindade - US Santo Antônio.

Karla Cristina C. Matos – US Ilha Santa Maria.

Maristela Pimentel Coimbra, Magaly Machado de Oliveira e Jaderson Rosa Santana – US Ilha do Príncipe.

Mônica Valéria Felix Passos, Sirlei de Souza Martins, Denilda Santana e Carlos Gama – US Dr. Carlito Von Schilgen-Jabour.

Paulo André Loyola, Dircileia da Silva Poleze e Aline Nunes Pereira – US Maria Rangel dos Passos-Consolação.

Rejane Fernandes Pereira e Éria Bicalho – US Dr. Gilson Santos-Bairro da Penha.

Rita de Cássia B. Gomes e Adriana Assis, Solange Cardoso, Silvia Simas e Milton João Lemos – US Bolivar de Abreu-Forte São João.

Rosa Helena Gomes da Silva, Tânia Regina Vieira Gervásio, Denise Maria Correia e Mônica Souza Carvalho Quincas – US Grande Vitória.

Roze Méria A. Silva e Rita de Cássia Freire da Silva – US Ariovaldo Favalessa

Sandra Márcia Ribeiro Soldatelli e Paulo Victor Damaceno – US Dr. Luiz Castelar da Silva-Jesus de Nazareth.

Sandra Maria Fernandes de Azevedo, Maria José Nascimento Oliveira e Edelviz Barbosa Lira - US Maria Ortiz.

Sônia Maria da Silva Balestreiro, Sabrina Rodrigues G. Queiroz e Cláudia Luiza S. Farias – US Geny Grijó-Vitória

Viviane de Freitas Barreto, Ludemila Nunes de Freitas, Karina da Cunha Nunes e José Luiz Levin Moerbeck – US Dr. Michel Minassa-Maruípe.

Waleska Ribeiro Meireles Freire e Fernanda M. Malheiros - US São Pedro V.

E com especial carinho aos 1502 pacientes participantes, que tornaram este trabalho realidade.

Enfim, a todos os meus amigos e parentes que entenderem o meu afastamento das atividades sociais, muitas vezes impossíveis de serem conciliadas com as inúmeras atividades do mestrado e da pesquisa.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A: antisenso

APC: célula apresentadora de antígeno

ATL: *Adult T-cell leukemia/lymphoma*

CD: cluster of differentiation

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

cDNA: ácido desoxirribonucleico complementar

CMLA: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*

DNA: ácido desoxirribonucleico

EDTA: Ácido Etilenodiaminotetracético

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

env: proteína env

gag: proteína gag

GLUT1: transportador de Glicose 1

gp: glicoproteína

HAM: *HTLV-1-associated myelopathy*

HAU: HTLV-1-associated uveitis

HBV: vírus da hepatite B

HBZ – basic leucine zipper factor

HCV: vírus da hepatite C

HEMOMINAS: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HLA: human leucocyte antigens

HSPG: Heparan Sulfato Proteoglicano

HTLV-1/2 – Human T cell lymphotropic virus 1 e 2

HUCAM: Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

IB: Imunoblot

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICAM1: Intercellular Adhesion Molecule 1

IE: imunoensaio

IFI: Imunofluorescência Indireta

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IL: Interleucina

LAF1: Lymphocyte Function Associated Antigen 1

LTR: long terminal repeats

min: minuto

MTOC: Microtubule Organizing Center

NRP-1: Neuropilin-1

p: proteína

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

pol: proteína pol

PSF: Programa Saúde da Família

PTLV: Vírus Linfotrópicos de Células T de Primatas

Rex: proteína Rex

rgp: glicoproteína recombinante

RIPA: Radioimunoprecipitação

RLU: Unidades Relativas de Luz

RNA: Ácido ribonucleico

S: senso

SEMUS: Secretaria Municipal de Saúde

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STLV: Vírus Linfotrópico de Células T de Símios

Tax: proteína Tax

TSP: *tropical spastic paraparesis*

UDI: usuários de drogas injetáveis

US: Unidade de Saúde

WB: Western Blot

µL: microlitro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática das estruturas do vírus HTLV	21
Figura 2: Representação esquemática do genoma dos vírus HTLV-1/2 e seus principais produtos proteicos.....	22
Figura 3: Ciclo de multiplicação do vírus HTLV	24
Figura 4: Modelo de transmissão célula a célula. A figura ilustra o contato célula a célula para a formação da sinapse virológica através da qual o genoma viral é transmitido de uma célula infectada para outra não infectada.	26
Figura 5: Distribuição geográfica do vírus HTLV-1 em países onde a doença é endêmica. As estrelas enfatizam as áreas de alta prevalência. As fronteiras dos países mostrados no mapa não são coincidentes com as áreas de endemicidade, refletindo a natureza de aglomerado na infecção por HTLV.	36
Figura 6: Distribuição geográfica dos subtipos do HTLV-2 (2a, 2b, 2c e 2d). Os ameríndios e africanos aparecem em preto e usuários de drogas injetáveis aparecem em azul.....	38
Figura 7: Representação esquemática de uma reação quimioluminescente por micropartículas.....	48
Figura 8: Distribuição de idade de homens e mulheres da população da amostra. .	51
Figura 9: Georeferenciamento do local de nascimento do total amostral e dos casos positivos de acordo com as quatro regiões de saúde do Estado do Espírito Santo e estados que fazem divisa com o Espírito Santo.	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Proteínas do vírus HTLV usadas no teste de <i>Western Blot</i>	30
Tabela 2: Estudos de prevalência de HTLV-1/2 no Brasil em gestantes, parturientes, neonatos (1986-2012)	39
Tabela 3: Estudos de prevalência de HTLV-1/2 no Brasil em doadores de sangue (1986-2012).....	40
Tabela 4: Estudos de prevalência de HTLV-1/2 no Brasil em amostras populacionais e comunidades indígenas e (1986-2012)	41
Tabela 5: Sequências oligonucleotídicas iniciadoras e sondas usadas na reação da PCR.....	49
Tabela 6: Distribuição do número de indivíduos estudados por Unidade e Região de Saúde no Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010.	52
Tabela 7: Principais características sociodemográficas da amostra de 1502 indivíduos adultos que procuraram atendimento nos serviços públicos de saúde no Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010.....	53
Tabela 8: Prevalência dos vírus HTLV-1/2 em amostra da população adulta, por Região de Saúde no Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010.	54
Tabela 9: Presença de sorologia positiva para HTLV-1/2 em relação a alguns fatores de risco comportamentais entre 1502 adultos do Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010.	56

RESUMO

Introdução: Existem poucos estudos realizados em amostras populacionais sobre a soroprevalência da infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas tipo 1 e 2 (HTLV-1/2) e não se conhece a soroprevalência dessa infecção no Município de Vitória-ES. **Objetivos:** a) Determinar a prevalência sorológica da infecção por HTLV-1/2 em uma amostra de adultos, que procuram atendimento nos serviços de saúde do Município de Vitória-ES; b) Discriminar os tipos de HTLV encontrados; c) Investigar possíveis formas de transmissão dos tipos virais encontrados e fatores associados; d) Georeferenciar a população da amostra e os casos positivos. **Métodos:** Estudo transversal, de setembro de 2010 a dezembro de 2011, em indivíduos de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, residentes no município de Vitória-ES. Amostras de sangue venoso foram coletadas e submetidas à pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1/2 por meio de imunoensaio quimioluminescente (CMIA). Indivíduos com resultado CMIA reativo foram submetidos a nova coleta de sangue para repetição do CMIA, seguida por PCR em tempo real para confirmar e discriminar a infecção pelos tipos virais. **Resultados:** Foram testadas 1502 amostras, sendo 52,7% (791/1502) do sexo feminino e 47,3% (711/1502) do sexo masculino, distribuídas nas seis regiões de saúde, de acordo com a estimativa populacional do ano de 2009, no Município de Vitória-ES. A soroprevalência geral para HTLV-1/2 na amostra foi de 0,53% (8/1502; IC 95%; 0,2 - 0,9%). A taxa de infecção foi de 0,7% em homens (5/711; IC 95%; 0,1 - 1,3%), e 0,4% em mulheres (3/791; IC 95%; 0 - 0,8%). Sete amostras foram positivas para HTLV-1, uma amostra positiva para HTLV-2. **Conclusões:** A prevalência de HTLV-1/2 encontrada (0,53%) é considerada intermediária. Os dois tipos virais (HTLV-1 e HTLV-2) estão presentes na população estudada, com maior ocorrência do HTLV-1 (7:1). Nenhuma das variáveis testadas permaneceu associada ao HTLV-1/2 no modelo final de regressão logística, mas foi importante a infecção via transfusão de sangue, ocorrida antes de 1993, em dois indivíduos. O georeferenciamento mostrou uma maior proporção de casos positivos nos naturais do Espírito Santo, originados de município do Norte do Estado, próximo à Bahia.

Palavras chaves: HTLV-1; HTLV-2; Prevalência; Base populacional; Brasil.

ABSTRACT

Introduction: There are few studies in samples of the general population on the seroprevalence of infection by human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV-1/2) and the seroprevalence of this infection in the municipality of Vitoria-ES is not known. **Objectives:** a) To determine the prevalence of serological infection by HTLV-1/2 in a sample of adults who seek care in the health services of the municipality of Vitoria -ES, b) To discriminate the types of HTLV found c) To investigate possible ways of transmission and associated factors; d) To establish the location by geo-reference of the positive cases in the sample of the population. **Methods:** a cross sectional study performed from September 2010 to December 2011, in individuals of both sexes, aged 18 or older residing in Vitória-ES. Venous blood samples were collected and submitted to search for anti-HTLV-1/2 antibodies by chemiluminescent immunoassay (CMIA). Individuals with CMIA reactive results were submitted to new blood collection for retesting of the CMIA, followed by PCR in real time to confirm and discriminate the infection by viral types. **Results:** From the 1502 samples tested, 52,7% (791/1502) were female and 47,3% (711/1502) male, distributed in six health zones, according to the estimated population of the year 2009, in Vitória-ES. The general seroprevalence for HTLV-1/2 in the sample was 0,53% (8/1502; 95% CI; 0,2 – 0,9%). The infection rate was 0,7% in men (5/711; 95% CI; 0,1 – 1,3%), and 0,4% in women (3/791; 95% CI; 0 – 0,8 %). Seven samples were positive for HTLV-1, a positive sample for HTLV-2. **Conclusions:** The prevalence found (0,53%) is considered intermediate. The two viral types (HTLV-1 and HTLV-2) are present, with greater occurrence of HTLV-1(7:1). None of the tested variables remained associated with HTLV-1/2 in the final logistic regression model, but it was important the infection via blood transfusion, that occurred prior to 1993, in two individuals. The geo-reference location showed a higher proportion of positive cases in individuals born in Espírito Santo state originated from northern towns close to Bahia state.

Keywords: HTLV-1, HTLV-2; Prevalence; Population based; Brazil.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	Breve Histórico sobre a descoberta do HTLV	19
2.2	Os vírus HTLV-1-2	20
2.2.1	Estrutura da partícula viral	20
2.2.2	A estrutura básica do genoma do HTLV	21
2.2.3	Ciclo de multiplicação do HTLV	22
2.2.4	O tropismo celular e a infecção pelos HTLV-1/2	24
2.2.5	Classificação dos subtipos virais	26
2.3	Formas de transmissão dos vírus HTLV-1/2	27
2.4	Diagnóstico laboratorial do HTLV	28
2.4.1	Testes de triagem	29
2.4.2	Testes confirmatórios	30
2.5	História natural da infecção pelos vírus HTLV	32
2.5.1	Evolução da infecção pelos vírus HTLV-1/2	32
2.6	Alguns mecanismos patogénéticos de lesões produzidas pelo HTLV	33
2.7	Prevenção e controle da infecção por HTLV-1/2	34
2.8	Aspectos epidemiológicos da infecção por HTLV-1/2	35
2.8.1	Distribuição geográfica dos vírus HTLV-1/2	35
2.8.2	Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil	38
3	OBJETIVOS	43
4	MATERIAIS E MÉTODOS	44
4.1	Delineamento do estudo	44
4.2	Cálculo do tamanho da amostra	44
4.2.1	Seleção das amostras	45
4.3	Instrumento para coleta de dados	45
4.4	Variáveis do estudo	45
4.5	Coleta, transporte e conservação das amostras	46
4.6	Descrição das técnicas laboratoriais utilizadas	47
4.6.1	Teste sorológico de triagem	47
4.6.2	Teste confirmatório	48
4.7	Análise dos dados	49

4.8	Considerações éticas.....	50
5	RESULTADOS	51
6	DISCUSSÃO	57
7	CONCLUSÃO	62
8	REFERÊNCIAS	63
	ANEXOS	80

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1/2 – *Human T cell lymphotropic virus 1 e 2*) tem sido descrita em áreas geograficamente definidas no mundo com variações de soroprevalência envolvendo fatores étnicos e raciais, ou com grupos de risco pertencentes às subpopulações. No Brasil, encontra-se presente em todas as regiões estudadas, com prevalência variando de um Estado para outro, sendo mais elevadas nas regiões Nordeste e Norte, principalmente nos Estados da Bahia, Pará e Pernambuco. Considerando a área territorial e a soroprevalência média observadas em indivíduos aptos à doação, o país possui o maior número absoluto de indivíduos infectados pelo HTLV-1/2 do mundo (CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002).

Várias doenças estão associadas ao HTLV-1, sendo as principais: a) a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL- *Adult T-cell leukemia/lymphoma*), que se apresenta como uma entidade clínico-patológica de alta morbidade e sobrevida entre 6 e 42 meses, dependendo da forma clínica apresentada (YOSHIDA et al, 1984; CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002) e b) a mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP – *HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis*), acompanhada por fraqueza crônica e progressiva dos membros inferiores, distúrbios esfinterianos, redução ou ausência de sensibilidade e síndrome tetrapiramidal (ARAUJO & ANDRADA-SERPA, 1996; CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002; GONÇALVES et al, 2010).

Dentre outras morbidades causadas pelo HTLV estão as manifestações oftalmológicas e dermatológicas. Das manifestações oftalmológicas destaca-se a uveíte endógena (HAU – *HTLV-1-associated uveitis*) como a terceira entidade clínica associada ao HTLV-1 (MOCHIZUKI et al, 1992; CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002). Das manifestações dermatológicas destacam-se aquelas decorrentes da infiltração da pele pelas células da leucemia/linfoma, e manifestações cutâneas decorrentes da imunossupressão, induzidas pelo vírus (CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002).

Embora a incidência encontrada das duas principais doenças, ATL e HAM/TSP, seja relativamente baixa entre os indivíduos infectados por HTLV-1, variando de 5 a 10%, essas geralmente são graves e progressivamente incapacitantes. (GONÇALVES et al, 2010).

O vírus HTLV-2 tem se mostrado com um potencial patogênico menor que o HTLV-1, apesar de sua homologia genômica ser em torno de 70%. Embora não tenha sido claramente associado a doenças, muitos estudos apontam a ocorrência de desordens neurológicas e um aumento na taxa de doenças infecciosas e linfoproliferativas nos indivíduos infectados por esse tipo viral (NÉDIR, MARTINS e STANCIOLI, 2010).

A maioria dos estudos de prevalência no Brasil tem considerado grupos específicos (doadores de sangue, gestantes, pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis, usuários de drogas injetáveis, pacientes coinfectados, dentre outros), sendo escassos os estudos de prevalência em amostras populacionais.

Como são poucos os estudos de prevalência do HTLV em amostras populacionais realizados no Brasil, e como não se tem informação sobre a prevalência do vírus no Espírito Santo, planejou-se investigar a prevalência do HTLV em uma amostra representativa da população adulta residente em Vitória.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Breve Histórico sobre a descoberta do HTLV

O vírus HTLV-1 foi o primeiro retrovírus humano descrito, e foi isolado em 1979, nos Estados Unidos, por GALLO e cols., a partir da cultura de linfócitos de um paciente portador de linfoma cutâneo de células T. Isso só foi possível após o desenvolvimento de técnicas sensíveis para detecção da transcriptase reversa dos retrovírus, bem como a utilização da interleucina-2 (IL-2) no crescimento das células T em culturas celulares (POIESZ et al, 1980; GALLO, 2005).

Inicialmente, considerado restrito ao Japão, o vírus HTLV-1 foi associado à leucemia de células T do adulto (YOSHIDA, MIYOSHI, HINUMA, 1982), mas logo foi demonstrado em várias partes do mundo e, posteriormente, associado à paraparesia espástica tropical (TSP) e mielopatia associada ao HTLV (HAM), hoje conhecidas como HAM/TSP (KROON, VERDONCK e CARNEIRO-PROIETTI, 2010).

Acredita-se que o vírus HTLV-1 teve sua origem na África, único continente onde todos os vírus linfotrópicos de células T de primatas (PTLV) foram encontrados (VERDONCK et al, 2007). Nas Américas, ainda permanece controversa sua introdução, porque a detecção do vírus em comunidades indígenas isoladas e em múmias pré-colombianas sugere sua presença desde a antiguidade (FUJIYOSHI et al, 1999; LI et al, 1999). Por outro lado, um estudo de análise filogenética do vírus sugere a origem africana, pelo tráfico de escravos ocorrido entre os séculos XVI e XIX (MAGALHÃES et al, 2008; REGO et al, 2008; VERDONCK e GOTUZZO, 2010).

Em 1982, a equipe de GALLO e cols. Identificou, numa linhagem contínua de células T obtidas de um paciente com leucemia de células pilosas (tricoleucemia), o segundo retrovírus humano, o HTLV-2, que apresenta diferenças antigênicas em relação ao HTLV-1 (KALYANARAMAM et al, 1982).

Mais recentemente, foram descritos dois novos tipos de HTLV: HTLV-3 e HTLV-4, provenientes de populações do sul de Camarões que mantinham estreito contato

com primatas não humanos (CALATTINI et al, 2005; WOLFE et al, 2005; MAHIEUX & GESSAIN, 2011). Ainda não se sabe se o HTLV-3 e o HTLV-4 podem ser transmitidos entre seres humanos e se são capazes de causar doenças (WOLFE et al, 2005).

2.2 Os vírus HTLV-1-2

O HTLV pertence à família *Retroviridae*, à subfamília *Orthoretroviridae* e ao gênero *Deltaretrovirus*. Outros retrovírus relacionados estão disseminados entre os primatas do Velho Mundo. O grupo PTLV (Vírus linfotrópico de células T de primatas) agrupa os vírus relacionados com hospedeiros humanos (HTLV) e não humanos (STLV-Vírus Linfotrópico de Células T de Símios). Os HTLV-1 e HTLV-2 se originaram independentemente e estão relacionados ao STLV-1 e STLV-2, respectivamente (GOUBAU et al, 1996).

2.2.1 Estrutura da partícula viral

O HTLV é um vírus RNA em forma de partícula esférica ou pleomórfica, com aproximadamente 100 nm de diâmetro, composta de um envelope, um nucleocapsídeo e um nucleóide (Figura 1). O envelope apresenta projeções em sua membrana, compostas de uma glicoproteína transmembrana (gp21), que atravessa a estrutura do envelope, e uma glicoproteína de superfície extracelular (gp46) que é ancorada pela primeira, associadas por ligação não covalente. Junto à membrana do envelope, encontra-se a proteína da matriz (p19) que organiza componentes virais na membrana celular interna. O capsídeo é de simetria icosaédrica e é composto por proteínas codificadas principalmente pelo gene *gag*. Dentro dele há duas cadeias simples de RNA, que estão associadas às proteínas do nucleocapsídeo (p24) e, ainda, a enzima transcriptase reversa, responsável pela síntese do DNA viral a partir do seu genoma RNA, e a proteína integrase, essencial na integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira (KROON, VERDONCK e CARNEIRO-PROIETTI, 2010).

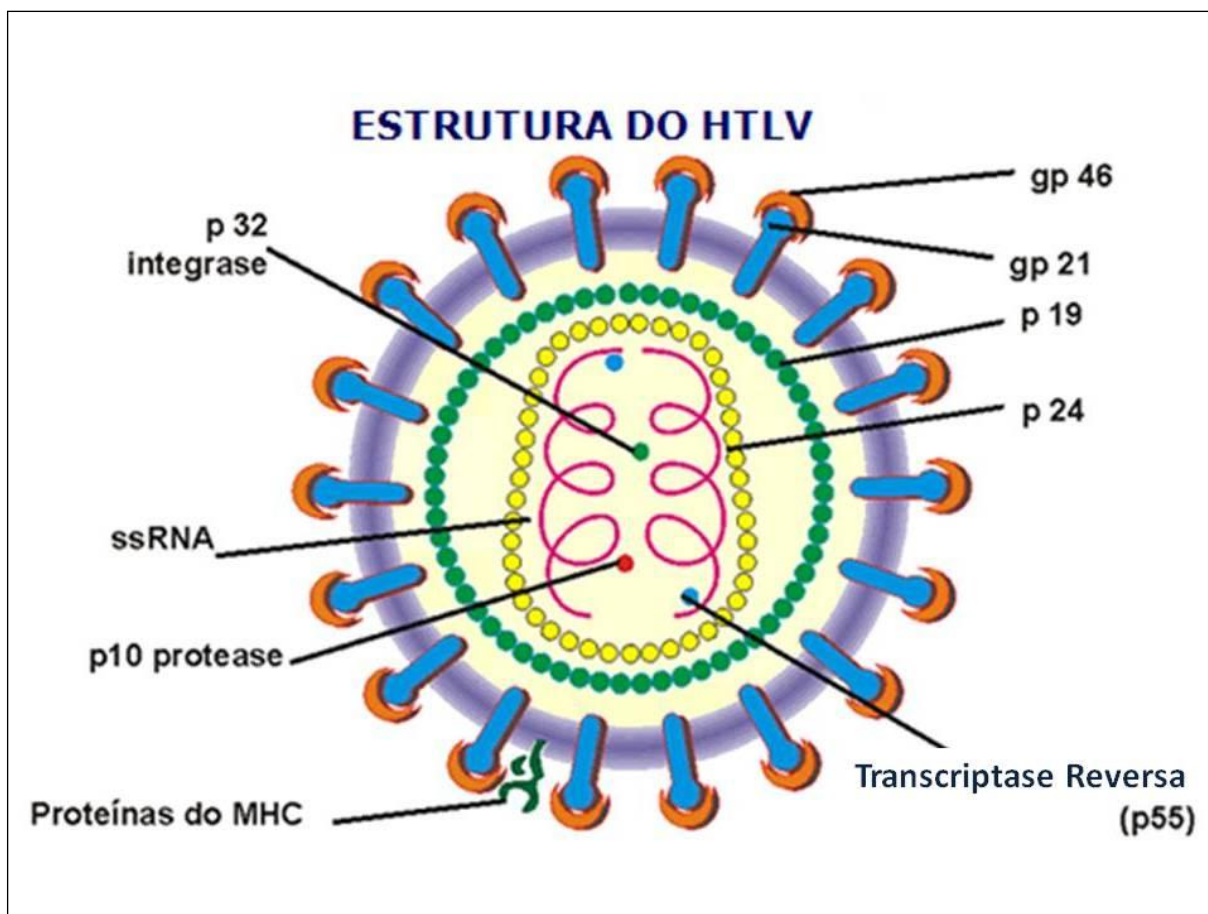


Figura 1 Representação esquemática das estruturas do vírus HTLV
Adaptado de: <http://www.htlv.com.br>

2.2.2 A estrutura básica do genoma do HTLV

O HTLV tem um genoma de RNA de fita simples (Figura 2) com uma organização comum aos retrovírus: genes estruturais ***gag*** (codifica proteínas do cerne viral – p19, p24 e p15), ***pol*** (codifica transcriptase reversa, integrase e protease) e ***env*** (codifica proteínas do envelope viral – gp46 e gp21). Além dos genes estruturais, o vírus possui uma sequência próxima à região 3, conhecida como região X, que contém os genes reguladores *tax* e *rex*. Esses genes são essenciais para a replicação viral e para a indução da transformação celular (KROON, VERDONCK e CARNEIRO-PROIETTI, 2010).

As extremidades do genoma são flanqueadas por duas regiões chamadas repetições terminais longas (LTR – *long terminal repeats*), não codificantes, cujas

sequências desempenham função promotora na integração do DNA proviral ao DNA da célula hospedeira e função regulatória transcricional do vírus (KROON, VERDONCK e CARNEIRO-PROIETTI, 2010).

Muitas das proteínas virais são imunogênicas e, principalmente as codificadas pelos genes *gag* e *env*, têm importância no diagnóstico laboratorial da infecção por esses vírus. (BRASIL 2004; KROON, VERDONCK e CARNEIRO-PROIETTI, 2010).

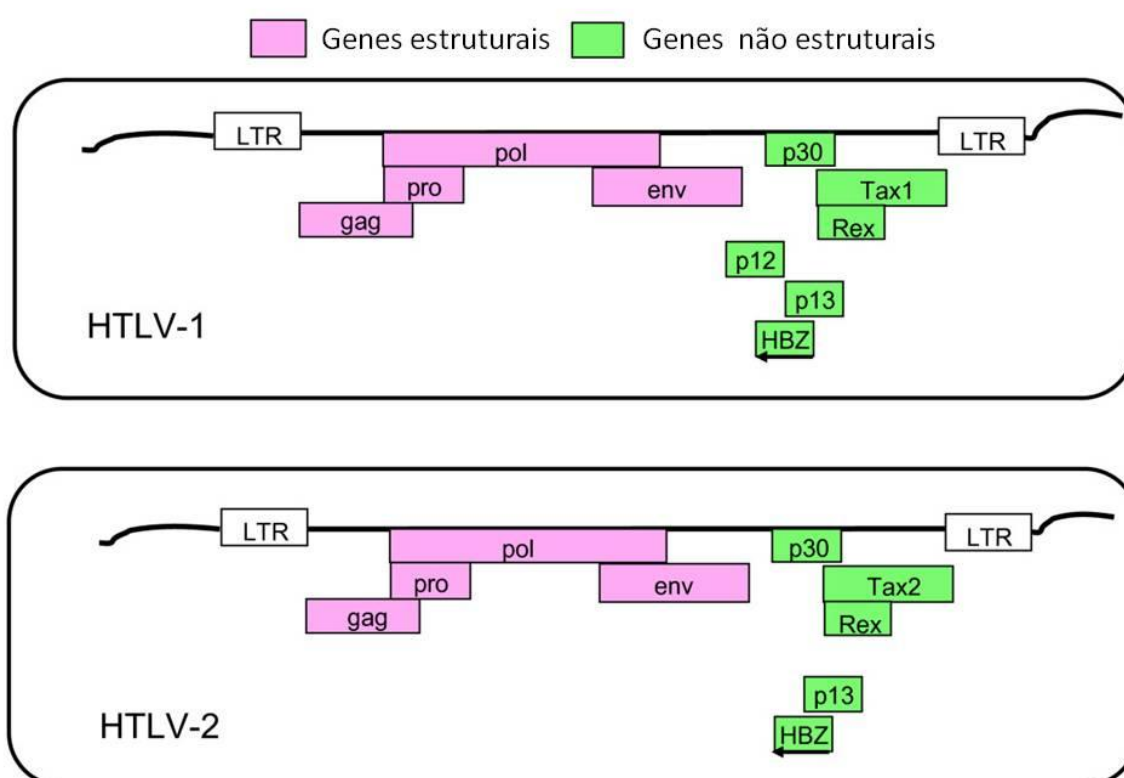


Figura 2 Representação esquemática do genoma dos vírus HTLV-1/2 e seus principais produtos proteicos.

Adaptado <http://www.retrovirology.com/content/6/1/117/figure/F1>

2.2.3 Ciclo de multiplicação do HTLV

O ciclo vital dos vírus HTLV-1/2 pode ser dividido nas seguintes etapas: 1) ligação do vírus à célula-alvo; 2) penetração do RNA viral e sua transcrição para o DNA complementar pela transcriptase reversa; 3) transferência e integração do DNA complementar ao genoma da célula hospedeira; 4) transcrição do RNA e síntese das

proteínas virais; 5) montagem dos vírions e seu transporte até à membrana e 6) brotamento da estrutura viral (SEGURADO, 2000).

A adesão do HTLV à célula é feita por meio de um receptor complexo, formado por várias moléculas incluindo: o transportador de Glicose 1 (GLUT1), o Neuropilin-1 (NRP-1) e o Heparan Sulfato Proteoglicano (HSPG) (JONES et al, 2011). Inicialmente, a glicoproteína de superfície extracelular (gp46) se liga aos receptores da membrana celular do linfócito T. Em seguida, a glicoproteína transmembrana (gp21) induz a fusão do vírus com a célula hospedeira, e o conteúdo do cerne viral é introduzido na mesma. Após a interiorização, o RNA viral é liberado no citosol e, pela ação da enzima transcriptase reversa viral, é codificada uma molécula de DNA a ele complementar (cDNA). O cDNA vai ao núcleo e se integra ao DNA celular por meio da atividade da enzima integrase viral, transportada junto com o DNA formando, assim, o provírus. Em seguida, ocorre a síntese do RNA viral tendo como DNA molde o provírus integrado. A síntese do RNA viral produz um longo transcrito primário que é processado para formar o RNA mensageiro e o RNA genômico. As proteínas estruturais da matriz, do *core* e do envelope são sintetizadas no citoplasma onde ocorre a montagem do vírus que fica pronto para ser transferido a outras células (SEGURADO, 2000; KROON, VERDONCK e CARNEIRO-PROIETTI, 2010) (Figura 3).

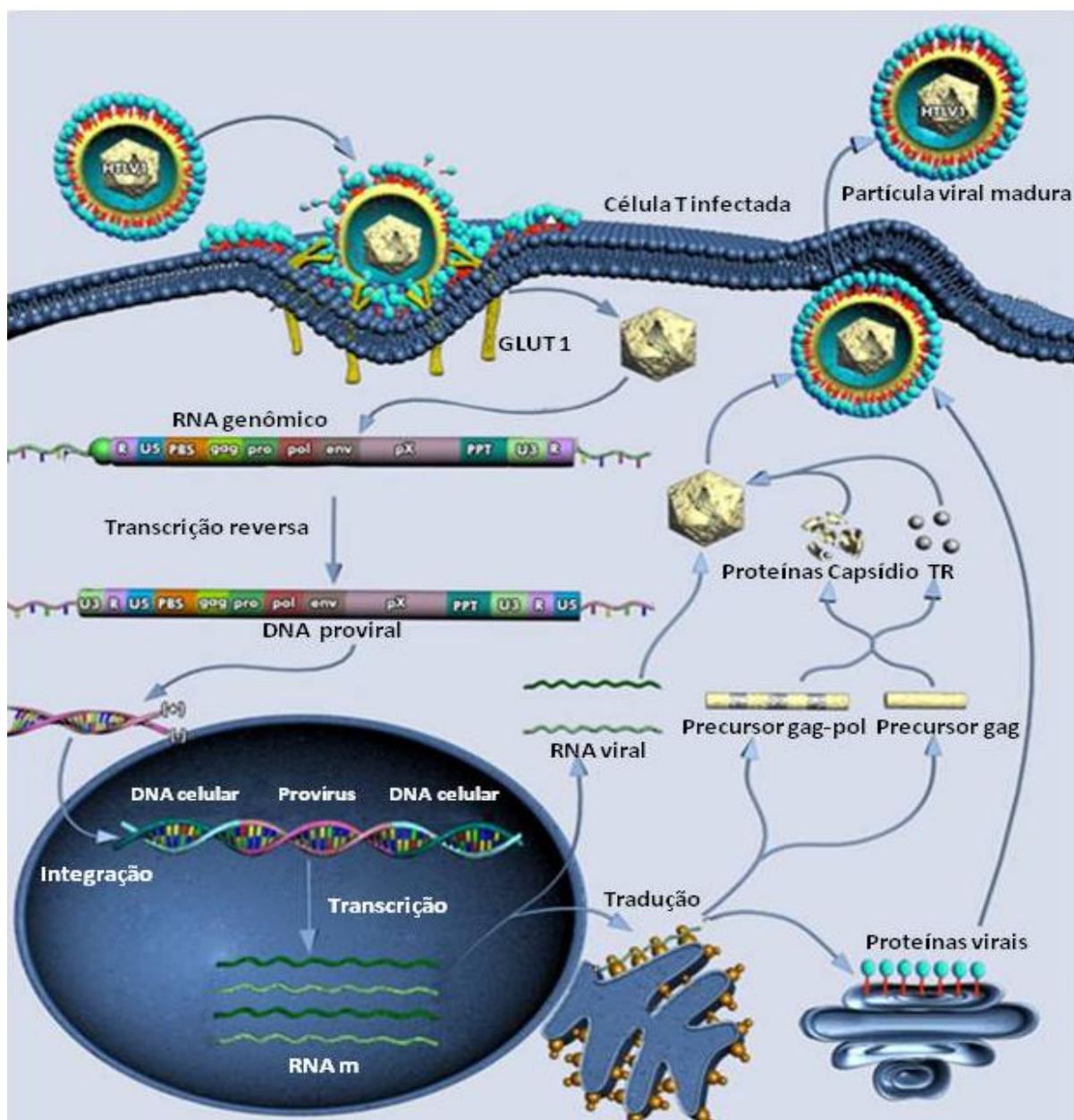


Figura 3 Ciclo de multiplicação do vírus HTLV

Adaptado de: <https://www.qiagen.com/geneglobe/pathwayview.aspx?pathwayID=229>

2.2.4 O tropismo celular e a infecção pelos HTLV-1/2

O vírus HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4⁺ (MANEL et al, 2005). Embora se tenha demonstrado que as células T CD4⁺ representam um importante alvo para a infecção pelo HTLV-1 no sangue periférico, o vírus pode infectar diversos compartimentos celulares adicionais, como linfócitos T CD8⁺, monócitos, macrófagos, células dendríticas, linfócitos B, megacariócitos e astrócitos residentes no sistema nervoso central (GRANT et al, 2002; MANEL et al, 2005). Já o tropismo

celular do HTLV-2 não é tão claro como o do HTLV-1. As populações de linfócitos T CD4+ e T CD8+ são susceptíveis à infecção, porém com maior carga proviral nos linfócitos T CD8+ (IJICHI et al, 1992). Talvez esse seja o motivo das diferenças clínicas e da evolução das infecções associadas a esses vírus (NÉDIR, MARTINS e STANCIOLI, 2010).

O vírus pode ser transmitido de uma célula para as células filhas, após divisão da célula infectada, ou por transmissão de célula a célula por um processo chamado “sinapse viral induzida”, quando o vírus induz eventos de polarização das células, o que propicia a junção da célula infectada com a não infectada, facilitando a transmissão do vírus (NEJMEDDINE e BANGHAM, 2010). Nesse tipo de transferência, a proteína Tax do HTLV contribui para a formação de um centro organizado de microtúbulos (MTOC – *Microtubule Organizing Center*) na região do contato celular, que é estabilizado por moléculas celulares como as moléculas de adesão intercelular (ICAM1- *Intercellular Adhesion Molecule 1*), e o antígeno de função associado ao linfócito (LAF1- *Lymphocyte Function Associated Antigen 1*). A sinapse formada permite a passagem do RNA viral para a célula ainda não infectada (MATSUOKA e JEANG, 2007) Figura 4.

Um estudo mostrou que há grande acúmulo do receptor GLUT 1 nas áreas de sinapse viral, facilitando a fusão viral. Os autores observaram que em neonatos há um aumento da expressão do receptor GLUT-1 pela interleucina 7 (IL-7). Esse fato aumentaria não só a disponibilidade do receptor como, também, a atividade metabólica celular, eventos importantes para a propagação viral após a transmissão materno-infantil do HTLV-1 (MANEL et al, 2004)

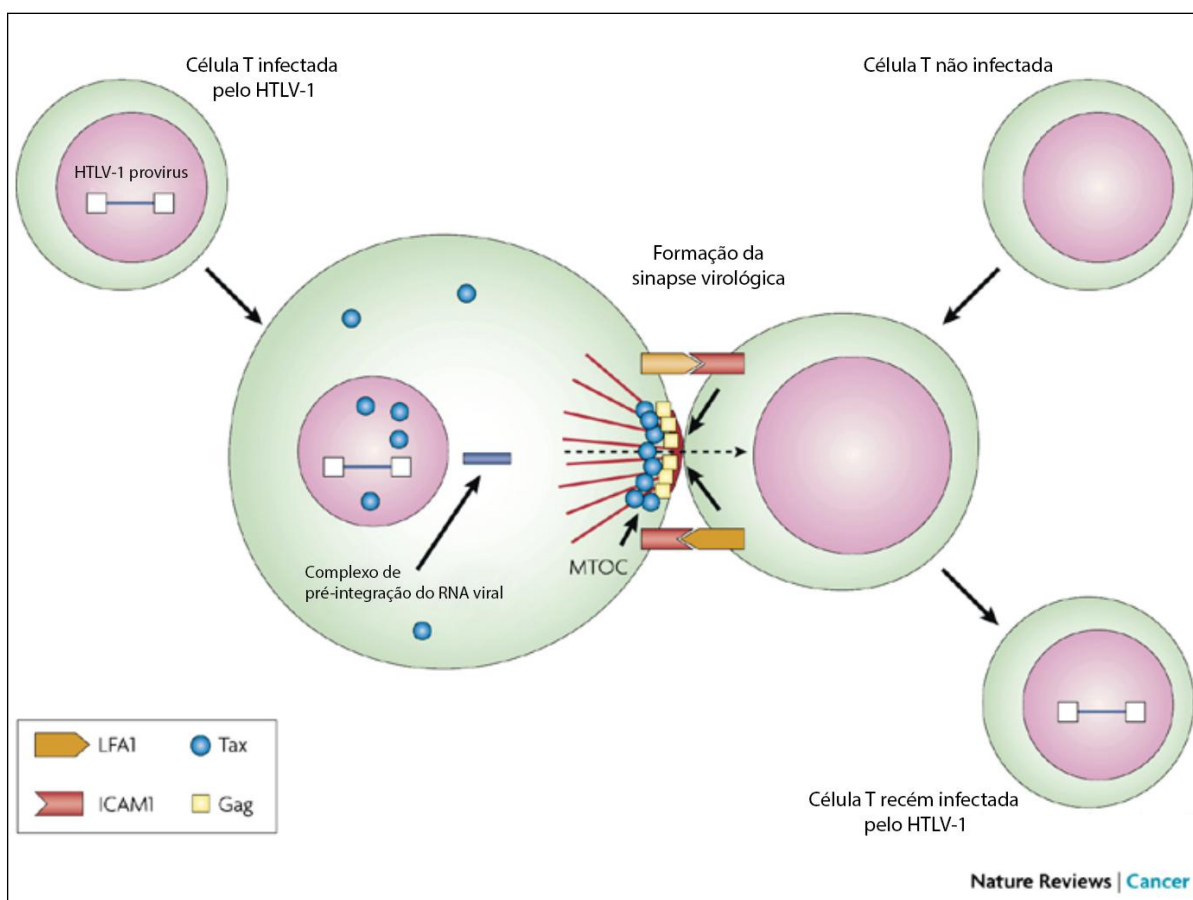


Figura 4 Modelo de transmissão célula a célula. A figura ilustra o contato célula a célula para a formação da sinapse virológica através da qual o genoma viral é transmitido de uma célula infectada para outra não infectada.

Adaptado de: MATSUOKA e JEANG, 2007.

2.2.5 Classificação dos subtipos virais

De acordo com a variabilidade genética da região LTR, observada entre as amostras de HTLV-1 e HTLV-2, estudos moleculares classificam o HTLV-1 em sete subtipos (a-g) e o HTLV-2 em quatro (a-d). Os subtipos do HTLV-1 são assim classificados: 1a ou Cosmopolita, 1b ou do Centro-Africano, 1c ou Melanésico e 1d, 1e, 1f e 1g. O subtipo 1a é endêmico em diferentes áreas da Europa, sul da América do Norte e na América do Sul, incluindo o Brasil. O subtipo Cosmopolita consiste em cinco subgrupos: **A** ou transcontinental, **B** ou japonês, **C** ou do oeste da África, **D** ou do norte da África e **E** isolados de afrodescendentes do Peru. A variabilidade genômica do HTLV-1 está muito mais relacionada à sua origem geográfica do que entre o

subtipo viral e a diferentes manifestações clínicas (VICENTE, OTSUKI e INIGUEZ, 2010).

Os quatro subtipos do HTLV-2 demonstrados por meio de análises moleculares são: 2a e 2b, que estão presentes principalmente nas Américas e Europa em grupos indígenas e usuários de drogas, o subtipo 2c, encontrado em tribos da Amazônia Brasileira e na população de doadores de sangue de todo o país, e o 2d, isolado na África Central (ROUCOUX e MURPHY, 2004).

2.3 Formas de transmissão dos vírus HTLV-1/2

A transmissão dos vírus HTLV-1/2 pode ocorrer através das mucosas ou pela via parenteral. A transmissão via mucosa ocorre especialmente pela amamentação, que parece ser a via mais importante de transmissão do HTLV-1 (ICHIMARU et al, 1991); a transmissão via mucosa pode ocorrer também através do contato sexual. Já a transmissão por via parenteral ocorre por meio da transfusão de produtos celulares infectados, do compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis (UDI) e do transplante de órgãos (CATALAN- SOARES, CARNEIRO-PROIETTI, PROIETTI, 2005; GONÇALVES et al, 2010).

A transmissão pela amamentação ocorre em aproximadamente 20% dos filhos das mães infectadas, e têm sido relacionada ao tempo do aleitamento, a altos títulos de anticorpos e à carga proviral sanguínea e no leite materno (URETA-VITAL et al, 1999; BIGGAR et al, 2006; HINO, 2011; VAN TIENEN et al, 2011). Outras formas de transmissão materno-infantil possíveis são a intrauterina ou periparto, mas parecem ser vias menos importantes, com taxas inferiores a 5%. (FUJINO e NAGATA, 2000). A transmissão sexual do HTLV-1/2 está altamente associada à carga proviral (KAPLAN et al, 1996). Alguns estudos seccionais mostraram que essa é mais eficiente do homem para a mulher, do que da mulher para o homem (KAJIYAMA et al, 1986, MURPHY et al, 1989) entretanto, em estudos prospectivos, não foram observadas diferenças significantes entre a taxa de transmissão do homem para a mulher ou da mulher para o homem (FIGUEROA et al 1997; ROUCOUX et al, 2005). Assim como acontece nas demais doenças sexualmente transmissíveis, o HTLV

está associado ao sexo desprotegido, a múltiplos parceiros, à presença de ulcerações genitais e ao sexo pago (GONÇALVES et al, 2010,).

A transmissão por meio da saliva é teoricamente possível, já que anticorpos anti-HTLV-1 e DNA proviral são detectáveis na saliva, mas ainda não há clara evidência de transmissão por essa via (YAMAMOTO et al, 1995).

A transmissão parenteral via transfusão de sangue vem sendo gradativamente reduzida, uma vez que foi normatizada a triagem sorológica nos serviços de hemoterapia no país (LIMA et al, 2010).

Estudo recente detectou a presença de RNA do HTLV-1 livre no plasma de portadores assintomáticos e com HAM/TSP, não podendo ser descartada a possibilidade de transmissão do vírus em componentes sanguíneos acelulares (CABRAL et al 2012).

2.4 Diagnóstico laboratorial do HTLV

O diagnóstico sorológico da infecção por HTLV baseia-se na detecção de anticorpos específicos contra o vírus, os quais estão presentes em fluidos orgânicos e são gerados a partir de uma resposta imunológica direcionada contra antígenos virais codificados por genes estruturais e reguladores (BRASIL, 2004; SABINO e CARVALHO, 2010).

Os métodos sorológicos usados para diagnóstico podem ser classificados em duas categorias: a) testes de triagem: imunoensaios (IE) (ELISA – *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*, e aglutinação de partículas de látex) que detectam anticorpos IgG ou IgM contra o HTLV-1/2 e apresentam alta sensibilidade e, b) testes confirmatórios: *Western Blot* (WB), Imunofluorescência Indireta (IFI), *Imunoblot* (IB), Radioimunoprecipitação (RIPA) e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR – *Polymerase Chain Reaction*), com maior especificidade. Tais métodos podem também discriminar a presença de anticorpos específicos para o HTLV-1 e HTLV-2. (WENDEL, FACHINI e LEVI, 2000; SABINO e CARVALHO, 2010).

2.4.1 Testes de triagem

O teste mais utilizado na triagem sorológica é o ELISA, no qual os antígenos específicos do vírus HTLV são adsorvidos em uma fase sólida (placa de poliestireno) e a amostra do paciente é adicionada e incubada. A formação do imunocomplexo antígeno-anticorpo é revelada após a incubação da amostra e de um conjugado anti-imunoglobulina humana marcada com uma enzima. A reação é definida como positiva dependendo da intensidade da cor, que é medida em densidade ótica (DO), por meio de espectrofotometria, em relação ao valor de corte definido, ou *cut-off* (CO) (SABINO e CARVALHO, 2010).

Os IE possuem boa sensibilidade e especificidade. Os testes de primeira geração usavam, na fase sólida, apenas o lisado viral de células infectadas com HTLV-1 ou HTLV-1 e HTLV-2 purificados. Nos testes de segunda geração, foram adicionadas proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos do envelope viral (gp21), e, assim aumentou-se a sensibilidade para o HTLV-2. Os testes mais recentes utilizam apenas proteínas recombinantes, peptídeos sintéticos e proteínas específicas para o HTLV-2, na tentativa de elevar a sensibilidade para esse agente (SABINO e CARVALHO, 2010).

Apesar de apresentarem boa sensibilidade e especificidade, os testes IE ainda não são capazes de diferenciar a infecção por HTLV-1 ou HTLV-2, em virtude de significativa homologia das proteínas estruturais entre os dois vírus, sendo necessário o emprego de métodos confirmatórios nas amostras repetidamente positivas (WENDEL, FACHINI e LEVI, 2000; SABINO e CARVALHO, 2010).

Assim como os testes IE, as reações de aglutinação de partículas de látex e/ou gelatina, sensibilizadas com os antígenos virais inativados, apresentam alta sensibilidade, porém, pelo mesmo motivo dos testes IE, podem gerar resultados falso-positivos, e são também incapazes de diferenciar o HTLV-1 do HTLV-2 (SABINO e CARVALHO, 2010)

2.4.2 Testes confirmatórios

Dos testes confirmatórios o mais utilizado é o de WB. Nele, os antígenos virais obtidos a partir de células infectadas são submetidos a uma eletroforese em gel de poliacrilamida, que permite a separação das proteínas virais de acordo com seu peso molecular. Esse material é transferido para um papel de nitrocelulose que posteriormente é cortado em tiras. Nesse teste, o soro do indivíduo é incubado juntamente com as tiras que contêm as frações proteicas e, em seguida, é adicionado um conjugado com anti-IgG humana, ligado a uma enzima que agirá sobre o seu substrato, precipitando-o após uma reação de oxirredução. No final, as bandas são visualizadas sobre a fita de nitrocelulose (SABINO e CARVALHO, 2010).

Apesar de o teste de WB ser muito utilizado como confirmatório, é possível ter resultados inconclusivos (COSTA, MAGRI e CATERINO-de-ARAUJO, 2011). Na tabela 1 são mostradas as bandas normalmente visualizadas no teste de WB.

Tabela 1: Proteínas do vírus HTLV usadas no teste de *Western Blot*

Banda	Especificação/gene
rgp46	Proteína recombinante derivada da gp 46 / (env)
gp46	Proteína de superfície / (env)
gd21	Proteína recombinante que corresponde a uma parte da gp21 / (pol)
gp21	Proteína de transmembrana / (env)
p24	Proteína do capsídio viral / (gag)
p19	Proteína da matriz viral / (gag)

Adaptado de: SABINO e CARVALHO, 2010

A IFI pode ser usada como teste confirmatório e apresenta especificidade e sensibilidade altas, mas a leitura subjetiva depende da habilidade do profissional, e, ainda, não é possível diferenciar os dois vírus (SABINO e CARVALHO, 2010).

No teste de IB, cujo princípio é muito semelhante ao WB, os antígenos fixados nas fitas de nitrocelulose são de origem recombinante. O poder discriminatório do ensaio parece ser melhor, com um menor número de resultados indeterminados. (SABINO et al, 1999, THORSTENSSON, ALBERT e ANDERSSON, 2002; BRASIL, 2004).

O teste de RIPA apresenta melhor sensibilidade, especificidade e capacidade de diferenciação entre os dois vírus do que as apresentadas pelo método de WB. No entanto, ele se torna menos difundido e aplicado, pois envolve a necessidade de materiais radioativos que são de acesso limitado à maioria dos laboratórios. (WENDEL, FACHINI e LEVI, 2000).

As técnicas de biologia molecular para diagnóstico confirmatório e diferencial da infecção pelos HTLV-1 e HTLV-2 fundamentam-se, primariamente, na detecção do ácido nucléico viral na forma de DNA proviral. O HTLV não apresenta viremia evidente (presença de RNA viral circulante em grandes quantidades no plasma ou soro). Essa característica faz da procura do DNA proviral, obtido de células mononucleares do sangue periférico, o método mais adequado para o diagnóstico molecular do HTLV (BRASIL, 2004; SABINO e CARVALHO, 2010).

A reação de PCR está baseada na amplificação exponencial de uma sequência genômica do DNA proviral, denominada DNA alvo. Essa reação é dependente da presença da Taq DNA polimerase, dos iniciadores ou *primers* e das bases nucleotídicas (Adenina, Timina, Citosina e Guanina) que são essenciais para a construção de novas cópias do DNA alvo. O produto da reação pode ser analisado por eletroforese dos fragmentos amplificados em gel de agarose ou poliacrilamida. Uma nova técnica de PCR foi recentemente desenvolvida: PCR em tempo real. Por meio de sondas luminescentes ou usando corantes que se ligam à dupla fita de DNA, é possível detectar o produto da PCR no momento em que a reação de amplificação está acontecendo. Essa tecnologia detecta e quantifica o número de cópias na amostra (LEE et al, 2004; SABINO e CARVALHO, 2010).

Segundo ANDRADE, et al, em 2010, a detecção do genoma viral utilizando a técnica da PCR é considerada o padrão ouro para diagnóstico da infecção pelo HTLV-1/2. Dada sua alta sensibilidade e especificidade, cada vez mais vem sendo usada na rotina diagnóstica pela redução do custo dos reagentes e pela introdução da PCR em tempo real. É o teste de escolha para avaliação da transmissão vertical. Além disso, esclarece estados sorológicos indeterminados e distingue uma infecção pelo tipo 1 ou 2 do HTLV (CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002).

2.5 História natural da infecção pelos vírus HTLV

A maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-1/2 permanecerá assintomática (95%) durante toda a vida. Vários fatores estão envolvidos na interação desses vírus com o hospedeiro, e o modo como essa interação se desenvolve determinará o estado de portador assintomático ou portador de doença de natureza neoplásica (ATL) ou inflamatória (HAM/TSP, uveíte, artrite reumatóide, etc.) (MARTINS et al, 2010). As razões pelas quais apenas um pequeno número de portadores evolui para o desenvolvimento de doenças a ele associadas ainda são desconhecidas (BRASIL, 2004).

Estudos têm procurado identificar marcadores de risco que possam estar associados ao desenvolvimento das doenças. Dentre eles, merece destaque a carga proviral do HTLV-1 (número de linfócitos infectados). É mais elevada nos pacientes com ATL, HAM/TSP ou outras doenças de caráter inflamatório do que em portadores assintomáticos. (BRASIL, 2004; MARTINS et al, 2010).

2.5.1 Evolução da infecção pelos vírus HTLV-1/2

Embora ainda não estejam esclarecidos muitos aspectos que levam ao desenvolvimento das doenças associadas ao HTLV, a resposta imune do hospedeiro, principalmente a resposta celular desencadeada por células T CD8+ específicas anti-HTLV, demonstra ser um fator crucial no desfecho da infecção. Essa resposta parece ser influenciada pela via de infecção do hospedeiro, mucosa ou sangue periférico, além de fatores individuais genéticos, como polimorfismos de genes HLA e genes envolvidos na resposta imune (MARTINS et al, 2010).

Segundo GRANT et al, em 2002, o desfecho da infecção pelo HTLV-1 com o desenvolvimento ou não de doença dependeria da porta de entrada do vírus. Na transmissão via mucosa, a população de células-alvo na infecção primária seriam as células apresentadoras de antígenos (APC). Nelas, a expressão dos genes virais ocorreria em baixos níveis. Portanto, haveria uma indução fraca de resposta imune

específica do hospedeiro. Já, se a porta de entrada for o sangue periférico, a população-alvo de infecção seria principalmente os linfócitos T CD4+ e T CD8+. Essas células permitiriam um alto nível de expressão viral, induzindo forte resposta imune específica ao HTLV. Como essas células migram naturalmente para a medula óssea, poderia ocorrer a invasão de células infectadas nessa região, com a infecção de outras células, inclusive as células progenitoras CD34+.

Embora poucos indivíduos desenvolvam doenças associadas ao HTLV-1 (ATL – 1-2%; HAM/TSP – 2-3%), sabe-se que o nível da expressão viral, a invasão das células infectadas a outros compartimentos corporais e a efetividade da resposta imune do hospedeiro são considerados fatores importantes para determinar o nível da carga proviral e o risco de desenvolvimento de doença (MARTINS et al, 2010).

2.6 Alguns mecanismos patogénéticos de lesões produzidas pelo HTLV

O HTLV pode produzir várias lesões no sistema hemolinfopoiético (ATL), lesões no sistema nervoso central (HAM /TSP) e lesões dermatológicas e oftalmológicas ainda mal definidas. Os mecanismos patogénéticos dessas lesões são ainda pouco conhecidos e, nesse texto, serão comentados aqueles relacionados com a ATL e a HAM /TSP.

A proteína regulatória mais importante na patogênese do HTLV, a Tax (p40-HTLV-1 e p37-HTLV-2), é a principal responsável pelo desenvolvimento das diferentes doenças. Na ATL, a patogênese está relacionada à capacidade transativadora de Tax, que leva ao descontrole do processo de proliferação celular. Já na HAM/TSP, a atividade da Tax capacita as células infectadas para transpor a barreira hematoencefálica, levando o vírus às células da glia e neurônios e criando, assim, o ambiente para o desenvolvimento de resposta inflamatória local. Células T citotóxicas atacam as células nervosas que expressam antígenos virais. Muitos estudos mostram diferenças entre a atividade funcional da Tax do HTLV-1 e do HTLV-2, o que poderia explicar a patogenicidade diferenciada entre os dois vírus (MARTINS et al, 2010).

Outra proteína regulatória importante é a Rex (p27-HTLV1 e p26/24-HTLV-2), essencial para replicação, infecção e disseminação viral, regulando a indução das fases latente e produtiva do ciclo celular do HTLV (MARTINS et al, 2010).

Mais recentemente, foi encontrada no HTLV-1 uma proteína com domínios com zíper de leucina, denominada HBZ (HBZ – *basic leucine zipper factor*), que está expressa em células de ATL e age aumentando a proliferação das células T sugerindo ser indispensável para o desenvolvimento da leucemia (MESNARD, BARBEAU e DEVAUX, 2006). A expressão de HBZ foi detectada também em células T de portadores assintomáticos e, ainda, foi sugerida a sua atuação na patogênese da HAM/TSP pela sua correlação com os níveis da carga proviral (SAITO et al, 2009).

2.7 Prevenção e controle da infecção por HTLV-1/2

A prevenção da transmissão mãe-filho é, provavelmente, o impacto mais significativo sobre a ocorrência de infecções e doenças associadas ao HTLV-1 (ICHIMARU et al, 1991). A triagem pré-natal para o HTLV deve ser incluída nos programas de saúde em áreas geográficas específicas, combinado com o aconselhamento das mães soropositivas sobre a transmissão por meio da amamentação, que é a principal forma de transmissão vertical do vírus (GONÇALVES et al, 2010).

O indivíduo soropositivo para HTLV deve ser esclarecido sobre as diferenças desses vírus e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV não desenvolverá doença, e podem permanecer assintomáticos pelo resto de suas vidas (BRASIL, 2004). Até o momento, não existe vacina para os vírus HTLV, e o indivíduo infectado, mesmo sendo um portador assintomático, pode transmitir o vírus para outras pessoas (PROIETTI et al 2005; GONÇALVES et al, 2010).

Como os vírus infectam células, principalmente linfócitos, e essas células se encontram no sangue, nas secreções sexuais e no leite materno, os portadores do vírus HTLV-1/2 devem ser orientados a não doar sangue, leite materno, espermatozoides ou

órgãos, não compartilhar agulhas, seringas ou outros objetos perfurocortantes, não amamentar, e usar preservativos nas relações sexuais (BRASIL, 2004; GONÇALVES et al, 2010; RIBEIRO e PROIETTI, 2010).

Os portadores do vírus devem ser submetidos a anamnese, exame físico geral e avaliação neurológica a fim de identificar manifestações precoces de doença (adenomegalias, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas, síndrome do olho seco, alterações de força muscular, dos reflexos, da sensibilidade e dos esfíncteres). No caso de exames normais e na ausência de sintomas, deve-se reavaliar o paciente a cada 6-12 meses e, caso apresente sintomas/sinais sugestivos de doença, recomenda-se o encaminhamento a serviços especializados: hematologia, neurologia, oftalmologia ou dermatologia (BRASIL, 2004).

O aconselhamento aos portadores do vírus HTLV-1/2 deve incluir orientações sobre a transmissão do vírus, a possível fonte da infecção e o oferecimento dos testes para o parceiro/cônjuge, e filhos. Devem ser enfatizadas as recomendações para a prevenção de outras doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o uso do preservativo, evitar múltiplos parceiros sexuais ou desconhecidos e sexo pago (BRASIL, 2004; GONÇALVES et al, 2010; RIBEIRO e PROIETTI, 2010).

2.8 Aspectos epidemiológicos da infecção por HTLV-1/2

2.8.1 Distribuição geográfica dos vírus HTLV-1/2

O vírus HTLV-1 está presente em várias partes do mundo. O Japão foi a primeira região identificada como endêmica para o vírus, com taxas de prevalência que variam de 0 a 37%, sendo as áreas localizadas no sudoeste do país (Shikoku, Kyushu e Okinawa) as que apresentam os maiores índices (CATALAN-SOARES, PROIETTI e CARNEIRO-PROIETTI, 2001). Estudos realizados em outros países vizinhos (Coreia, China e Rússia Oriental) não revelaram áreas endêmicas. (PROIETTI et al, 2005).

O Caribe é outra região reconhecida como endêmica para HTLV-1. Estudos conduzidos na Jamaica mostraram taxas de 5,4% em pessoas que trabalham com

atividades relacionadas com alimentos (MURPHY et al, 1991), e de 2,3% em amostra populacional em Trinidad e Tobago (BARTHOLOMEW e CLEGHORN, 1989).

Na distribuição geográfica da infecção pelo HTLV-1, observam-se áreas de acentuada prevalência cercadas por áreas de média ou baixa prevalência, e os aglomerados de infecção com tendência à mesma latitude (GONÇALVES et al, 2010) Figura 5.

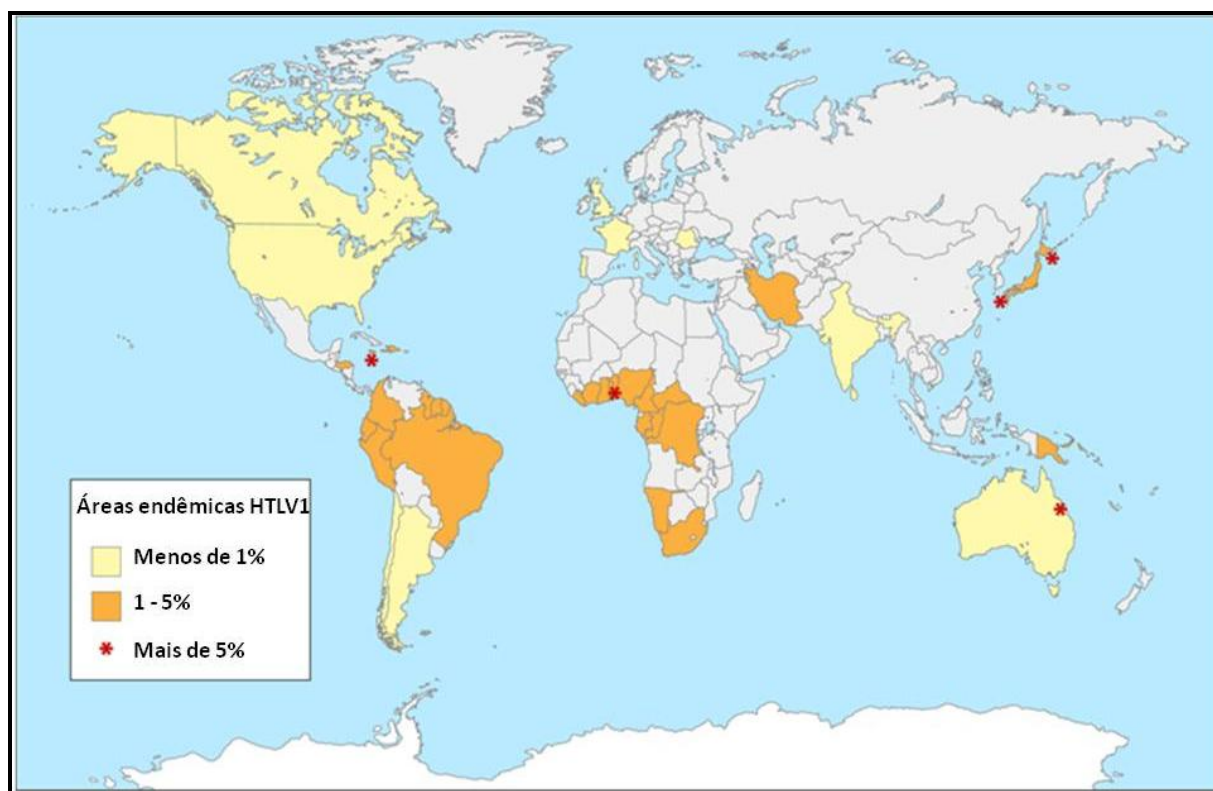


Figura 5 Distribuição geográfica do vírus HTLV-1 em países onde a doença é endêmica. As estrelas enfatizam as áreas de alta prevalência. As fronteiras dos países mostrados no mapa não são coincidentes com as áreas de endemicidade, refletindo a natureza de aglomerado na infecção por HTLV.

Adaptado de: GONÇALVES et al, 2010.

Na África, há grande diferença nas taxas de prevalência. A região subsaariana, como Benin (1,5%) (DUMAS et al, 1991), Camarões (4,2%) (DELAPORTE et al, 1989) e Guiné Bissau (3,6%) (LARSEN et al, 2000), apresentam taxas mais elevadas. Por isso, é necessário ter cautela na interpretação dos resultados, já que a variação nos testes diagnósticos, os resultados sem confirmação e a presença de outras infecções, como a malária, podem interferir nos resultados (CATALAN-SOARES, PROIETTI e CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

Podem-se relacionar, ainda, áreas consideradas endêmicas localizadas no Irã e na Melanésia, com taxas inferiores a 5%. (MUELLER, 1991, MANNS, HISADA e LA GRENADE, 1999; AZARPAZHOOH et al, 2012).

Na Europa e na América do Norte, as taxas de prevalência do HTLV-1/2 são muito baixas, limitadas a grupos de imigrantes de áreas endêmicas ou pessoas com comportamento de risco para retrovírus (CATALAN-SOARES, PROIETTI e CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

Na América do Sul, a infecção pelo HTLV-1 tem sido relatada em todos os países pesquisados, com diferentes taxas de prevalência. É preciso considerar as áreas onde vivem os imigrantes japoneses e seus descendentes, as regiões de tráfico de escravos e as concentrações de população negra que se estabeleceram em algumas áreas (CATALAN-SOARES, PROIETTI e CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

Estudos em doadores de sangue chilenos apontam taxa de 0,73% (SÁNCHEZ e VÁSQUEZ, 1991). Na Bolívia, foram encontradas taxas de prevalência de 17% em população de descendentes de japoneses provenientes de áreas de alta endemicidade (TSUGANE et al, 1988). Pesquisas de prevalência em doadores de sangue da Argentina apontam taxas de 0,03 a 0,16%, dependendo da região geográfica (BIGLIONE et al, 2005).

A distribuição geográfica do HTLV-2 está resumida na Figura 6. Ele é endêmico em muitas comunidades indígenas isoladas de norte a sul do continente Americano e África central. É endêmico ainda nas populações urbanas da Europa e América do Norte e também entre UDI. No Brasil, o HTLV-2 é endêmico em várias comunidades indígenas da Amazônia Brasileira, com taxas de prevalência que variam de 1,4% até 41,2%, enquanto, em populações urbanas, sua prevalência é bem menor quando comparada a do HTLV-1 (ROUCOUX e MURPHY, 2004).

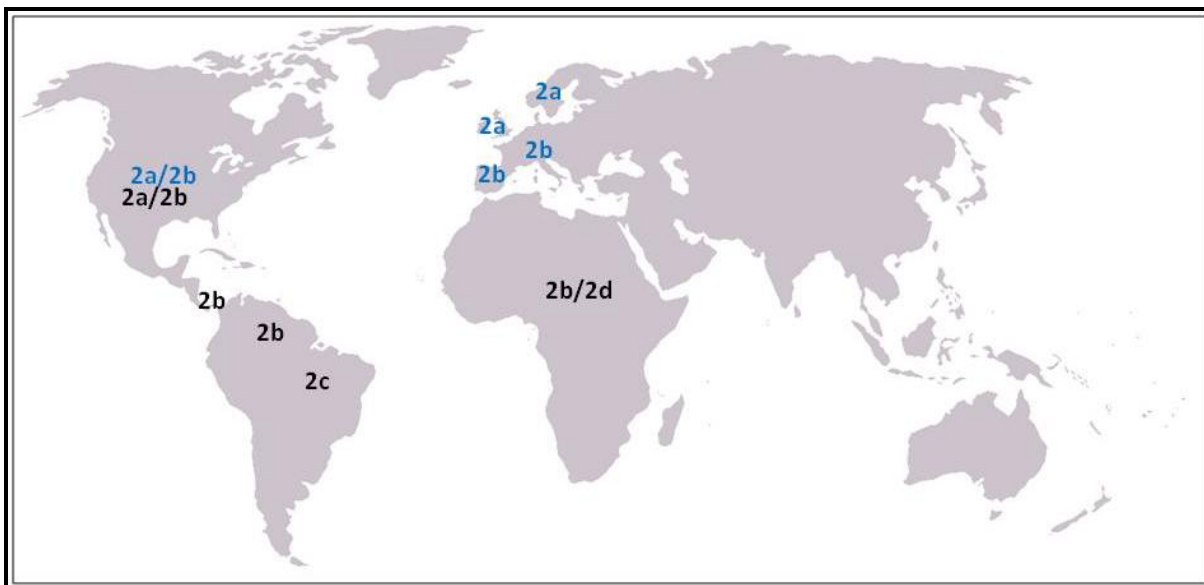


Figura 6 Distribuição geográfica dos subtipos do HTLV-2 (2a, 2b, 2c e 2d). Os ameríndios e africanos aparecem em preto e usuários de drogas injetáveis aparecem em azul.
Adaptado de: ROUCOUX e MURPHY, 2004.

2.8.2 Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil

As taxas de soroprevalência variam de acordo com a área geográfica, a composição sociodemográfica da população estudada e os comportamentos de riscos individuais (PROIETTI et al, 2005). Observa-se, ainda, aumento da soroprevalência com a idade, mais elevada em mulheres, e mais acentuada após os 40 anos (CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002).

No Brasil, os estudos epidemiológicos da infecção pelo vírus HTLV-1/2 iniciaram-se em 1986, por KITAGAWA et al, que observaram 10,4% de soropositividade em uma comunidade de imigrantes oriundos de Okinawa, sul do Japão, e residentes em Campo Grande (MS) (KITAGAWA et al, 1986). Contudo, a maioria dos estudos foi realizada após 1993, quando o Ministério da Saúde tornou obrigatória a triagem desses vírus nos serviços de hemoterapia do país (BRASIL, 1993). A partir de então, os estudos em grupos específicos e doadores de sangue confirmam a presença do vírus HTLV-1/2 em todo o país. As maiores taxas de prevalência nesses grupos são observadas nos Estados da Bahia, Pará e Pernambuco (Tabela 2, 3 e 4). A cidade de Salvador (BA), em um estudo populacional conduzido numa amostra de base primária, apresentou prevalência de 1,7%, mais elevada em mulheres (2,0%) que em homens (1,2%) (DOURADO et al, 2003).

A maioria dos estudos de soroprevalência dos vírus HTLV no país foi realizada em indivíduos candidatos à doação sanguínea ou grupos específicos (gestantes, neonatos, familiares de pessoas infectadas, pacientes com doenças neurológicas e hematológicas, UDI, trabalhadores do sexo e indígenas). Devido à vulnerabilidade desses grupos, não são considerados representativos da população geral (PROIETTI et al, 2005). Por outro lado, o estudo conduzido por HLELA et al, em 2009, sugere que na América do Sul e Caribe os estudos de prevalência em doadores de sangue e gestantes podem ser representativos da população geral e adequados para estimar a prevalência do HTLV-1 nessas regiões.

Nas Tabelas 2, 3 e 4 estão resumidos os estudos de prevalência realizados no Brasil em gestantes, parturientes, neonatos, doadores de sangue, indígenas e na população geral ou grupos populacionais específicos, de 1996 a 2012.

Tabela 2: Estudos de prevalência de HTLV-1/2 no Brasil em gestantes, parturientes, neonatos (1986-2012)

Tipo de amostra/local do estudo	N	Prevalência N (%)	Referência
Salvador (BA)	1024	9 (0,88)	Dos Santos et al, 1995
Belo Horizonte (MG)	1500	17 (1,1)	Andrade et al, 1996
Fortaleza (CE)	814	1 (0,12)	Broutet et al, 1996
Salvador (BA)	6754	57 (0,84)	Bittencourt et al, 2001
Botucatu (SP)	913	1 (0,1)	Olbligh Neto, Meira, 2004
Goiânia (GO)	15485	16 (0,1)	Oliveira, Avelino, 2006
Mato Grosso do Sul	35512	37 (0,1)	Figueiró-Filho et al, 2007
Mato Grosso do Sul	116689	153 (0,13)	Dal Fabro et al, 2008
Cruz das Almas (BA)	408	4 (0,98)	Magalhães et al, 2008
Amazônia ocidental brasileira	674	0	Machado Filho et al, 2010
Nutrizes (PB)	1033	7 (0,68)	Pimenta et al 2008
Puérperas Cuiabá (MT)	2.965	7 (0,2)	Ydy et al, 2009
Gestantes e parturientes sem teste confirmatório – Vitória (ES)	447	6 (1,3)	Lima, Viana, 2009
Mães e Neonatos (MG)	55293	42 (0,076)	Ribeiro et al, 2010
São Luis (MA)	2044	7 (0,3)	Souza, et al, 2012
Estado do Pará (2008)	13382	43 (0,3)	Sequeira et al, 2012

Segundo RIBEIRO e PROIETTI, em 2010, os estudos realizados em gestantes apresentam baixa vulnerabilidade e podem refletir melhor as taxas de prevalência na

população em geral do que aqueles para doadores de sangue, embora seja necessário considerar a idade nas mulheres em fase reprodutiva.

Na tabela 2, pode ser verificado que a prevalência em gestantes varia de zero a 1,3%. Maiores taxas são observadas na Bahia, Paraíba e Minas Gerais. Destaca-se um estudo realizado em gestantes no Espírito Santo (LIMA e VIANA, 2009) que demonstrou 1,3% de prevalência, porém sem testes confirmatórios.

Tabela 3: Estudos de prevalência de HTLV-1/2 no Brasil em doadores de sangue (1986-2012)

Tipo de amostra/local do estudo	N	Prevalência N (%)	Referência
Rio de Janeiro	2138	9 (0,4)	Lee et al,1989
Rio de Janeiro	100	0	Andrada-Serpa et al,1989
São Paulo	1148	5 (0,4)	Gabbai et al,1993
Minas Gerais	1877	6 (0,32)	Proietti et al, 1994
São Paulo	17063	25 (0,15)	Ferreira Júnior et al,1995
		5 (0,03)*	
Manaus	1200	1 (0,08)	Galvão-Castro et al,1997
Recife	1200	4 (0,33)	
Salvador	1040	14 (1,35)	
Rio de Janeiro	1200	4 (0,33)	
Florianópolis	1200	1 (0,08)	
São Paulo	351639	1063 (0,3)	Segurado et al,1997
São Paulo	9942	6 (0,06)	Salles et al, 2003
Acre (1998-2001)	11121	12 (0,11)	Collin et al, 2003
Brasil – 1995-2000	6218619		Catalan-Soares,et al,
Região Norte		(0,1 a 0,91)	2005
Região Nordeste		(0,21 a 1,0)	
Região Centro-Oeste		(0,21 a 0,66)	
Região Sudeste		(0,16 a 0,66)	
Região Sul		(0,04 a 0,24)	
Rio Branco (AC)	219	1 (0,46)	Mota-Miranda et al, 2008
Belo Horizonte (MG)	422600	456 (0,1)	Namen-Lopes et al, 2009
Estado de Minas Gerais (1993-2007)	3249944	4658 (0,1)	Dias-Bastos, Oliveira, Carneiro-Proietti, 2010
Ceará (2001-2008)	679610	164 (0,02)	Gomes, Eleutério Junior, 2011
Doadores de primeira vez (SP, MG e PE)	281760	363 (0,129)	Carneiro-Proietti et al, 2011

*HTLV-2 – vírus linfotrópico de células T humanas tipo 2.

Observa-se na Tabela 3, que em doadores, as maiores taxas são provenientes de estudos realizados na região Nordeste e Norte, sendo que a maior verificada foi de

1,35% em Salvador (BA). Dados recentes dos Bancos de Sangue do Espírito Santo (HEMOES), no ano de 2011 mostraram uma taxa de 0,07% (Comunicação pessoal), que é semelhante às observadas em outros Estados das regiões Sudeste e Sul.

Tabela 4: Estudos de prevalência de HTLV-1/2 no Brasil em amostras populacionais e comunidades indígenas e (1986-2012)

Tipo de amostra/local do estudo	N	Prevalência N (%)	Referência
População Geral ou grupos populacionais específicos			
Imigrantes Japoneses (MS)	147	10 (6,8)	Kitagawa et al, 1986
de Okinawa	96	10 (10,4)	
de outras partes	51	0 (0,0)	
Comunidade africana (AM)	119	1 (0,84)	Andrada-Serpa et al, 1989
População saudável (BA)	327	6 (1,8)	Moreira-Junior et al, 1992
População nativa – Recife (PE)	298	4 (1,34)	Linhares et al, 1994
Descendentes japoneses	272	2 (0,73)	
Quatro cidades – Catolândia, Ipupiara, Jacobina e Prado (BA)	1539	5 (0,3)	Britto et al, 1998
População geral Rio Branco (AC)	390	0	Freitas-Carvalho et al, 2002
População geral – Salvador (BA)	1385	23 (1,7)	Dourado et al, 2003
Imigrantes Japoneses (PA)	168	4 (2,4)	Vallinoto et al, 2004
Quatro comunidades Afro-Brasileiras – Ilha de Marajó (PA)	259	4 (1,53)	Vallinoto et al, 2006
Remanescentes de quilombos no Brasil Central (GO e MS)	1837	9 (0,5%)	Nascimento et al, 2009
População assistida pelo PSF, sem teste confirmatório – Salvador (BA)	765	15 (1,96)	Sodré et al, 2010
Comunidades ribeirinhas da região nordeste do Pará (PA)	175	2 (1,14)	Ferreira et al, 2010
População indígena			
Duas comunidades indígenas (PA)	137	43 (31,4)	Nakauchi et al, 1990
Três comunidades indígenas (PA)	209	22 (10,5)	Nakauchi et al, 1992
Índios de 13 tribos (AM, PA e MT)	314	26 (8,3) *	Maloney et al, 1992
Índios Cayapós (PA)	703	(28) *	Black et al, 1994
Índios tribos Tiriyo e Waiampi (AP)	1004	2 (0,19)	Shindo et al, 2002
		3 (0,29) *	
Índios Guaranis (RS)	52	3 (5,76) *	Mena-Barreto et al, 2005
Tribos da Amazônia (AM)	487	1 (0,2)	Barros, Casseb, 2007

*HTLV-2 – vírus linfotrópico de células T humanas tipo 2.

Como pode ser observado na tabela 4, são poucos os estudos em amostras populacionais no Brasil e no Espírito Santo não foi verificado nenhum estudo. Considerando a ausência de estudos populacionais no Espírito Santo e o fato de que um estudo em gestantes em Vitória apontou uma prevalência considerável (1,3%) (LIMA e VIANA, 2009), decidiu-se estudar a prevalência do HTLV-1 e 2 numa amostra populacional de adultos residentes em Vitória e pertencentes às diversas camadas sociais.

3 OBJETIVOS

Determinar a prevalência sorológica da infecção por HTLV-1/2 em amostras de adultos residentes nos diferentes territórios de saúde do Município de Vitória- ES por meio de ensaio imunoenzimático.

Realizar teste confirmatório nas amostras positivas no ensaio imunoenzimático.

Caracterizar os tipos de HTLV encontrados.

Investigar, por meio de questionário, as possíveis formas de transmissão dos tipos virais encontrados e fatores de risco associados.

Georeferenciar o local de nascimento da população da amostra e os casos positivos de acordo com as regiões (Norte, Central, Metropolitana e Sul) do Estado do Espírito Santo e estados que fazem divisa com o Espírito Santo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal de base populacional com amostra aleatória de usuários que buscam atendimento nas unidades de saúde (US) do Município de Vitória, Espírito Santo. Indivíduos de ambos os sexos, com dezoito anos ou mais, presentes nas US durante o horário de funcionamento das mesmas e no momento em que o pesquisador estivesse presente, de setembro de 2010 a dezembro de 2011, e que não estavam lá por doença própria foram convidados a participar do estudo.

4.2 Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado em função da prevalência de infecção pelo HTLV estimada em 0,6%, com uma variação de $\pm 0,2\%$, baseada na média relatada nos estudos listados nas Tabelas 2, 3 e 4. Foi considerada uma amostra que pudesse fornecer um resultado com um poder estatístico de 80% (erro $\beta=0,20$) e nível de significância de 95% (erro $\alpha=0,05$). Assim, planejou-se arrolar 1644 pessoas, o que admite uma perda de até 15%.

A população de Vitória considerada foi obtida com base nos dados calculados pela Secretaria Municipal de Saúde (SEMUS, 2009), com base no censo do IBGE de 2006. No ano de 2009, o município contava com uma população de 320.153 habitantes. Esse montante foi utilizado para o cálculo amostral que foi feito utilizando o software Epi Info 3.5.1 (*Centers of Disease Control and Prevention*, EUA).

Para o cálculo do número de pessoas por região/unidade de saúde do município, considerou-se a estimativa da população do ano de 2009 e realizou-se uma proporção simples utilizando o software Microsoft Excel®, conforme tabela 6, apresentada nos resultados.

4.2.1 Seleção das amostras

Abordavam-se os indivíduos aleatoriamente, de ambos os sexos, com dezoito anos ou mais, presentes nas 27 US do município de Vitória, durante o horário de funcionamento das mesmas, e que não estavam lá por doença própria, com a intenção de minimizar o efeito do viés de seleção. Era feito o convite para a participação no estudo. Se o indivíduo concordasse, era lido o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO A) e, após a assinatura do mesmo, era aplicado um questionário (ANEXO B), contendo informações gerais de identificação, sócioeconômicas, comportamentais e algumas condições de saúde. Ainda com o objetivo de coletar uma amostragem mais heterogênea possível, as coletas foram monitoradas com uma planilha contendo as ruas dos respectivos bairros que eram abrangidos pela unidade de saúde para que somente um indivíduo por endereço (residência) fosse incluído no estudo.

As entrevistas e a coleta de sangue dos participantes foram realizadas pela pesquisadora e por mais três colaboradores capacitados: Danielli Orletti e Romer Braga, acadêmicos do sexto período curso de Medicina da Faculdade Brasileira (UNIVIX), e pela técnica de laboratório Leidimar Perini dos Santos Bahiense (US Jardim Camburi), e pela Farmacêutica-Bioquímica Glênia Daros Sarnágli.

4.3 Instrumento para coleta de dados

O questionário utilizado para a coleta de dados foi uma forma modificada daquele empregado na pesquisa “Marcadores do Vírus da Hepatite B em mulheres jovens atendidas pelo programa de saúde da família em Vitória-ES, 2008” (FIGUEIREDO, 2008).

4.4 Variáveis do estudo

Dados sociodemográficos: idade, gênero, escolaridade, raça/cor, estado civil, renda mensal familiar, região territorial de saúde;

Dados comportamentais: Comportamento sexual, número de parceiros sexuais no último ano, uso de preservativo, história de doenças sexualmente transmissíveis, uso de drogas injetáveis, compartilhar seringas, história de transfusão sanguínea, ter sido amamentado, tempo de amamentação e uso de tatuagem.

Dados laboratoriais: Resultados do teste imunoenzimático para HTLV-1/2 e do teste confirmatório de PCR.

4.5 Coleta, transporte e conservação das amostras

As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa, utilizando o método de coleta a vácuo ou com seringa descartável, em tubo de coleta sem anticoagulante e com gel separador. De cada indivíduo, foram coletados de 5 – 10 mL de sangue, imediatamente acondicionados em caixas térmicas até à chegada ao Laboratório do Núcleo de Doenças Infecciosas. Os soros foram separados por centrifugação, identificados e armazenados em tubos plásticos tipo criotubo, e refrigerados em freezer a -20°C, até à realização dos exames sorológicos.

Os indivíduos que apresentavam sorologia positiva ou indeterminada no teste de triagem foram convocados para uma segunda coleta de sangue a fim de confirmar o resultado. Nesse momento, foram coletadas duas amostras de sangue: uma amostra de soro para a repetição do imunoensaio e uma amostra de 5 mL de sangue total em tubos contendo anticoagulante EDTA (Ácido Etilenodiaminotetracético) para a realização do teste confirmatório de PCR. Esse frasco era embalado e acondicionado de forma adequada e enviado ao laboratório de referência, para a confirmação da infecção pela técnica da PCR, para distinção entre o HTLV-1 e HTLV-2.

Os resultados dos imunoensaios dos participantes que apresentaram resultado negativo foram encaminhados às US onde as amostras foram coletadas, para que os mesmos tivessem acesso aos resultados, como previamente acordado. Os resultados positivos foram entregues diretamente aos participantes e, nesse momento, era agendado seu atendimento no serviço de neurologia do Hospital Universitário. Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM).

4.6 Descrição das técnicas laboratoriais utilizadas

4.6.1 Teste sorológico de triagem

Foi empregado o Imunoensaio Quimioluminescente por Micropartículas (CMIA – *Chemiluminescent Magnetic Microparticle Immunoassay*) “ARCHITECT *r*HTLV-I/II” (ABBOTT – Wiesbaden, Alemanha) para determinação qualitativa de anticorpos contra o HTLV-1 e HTLV-2 em soro e plasma humanos.

Esse ensaio realiza a detecção qualitativa de anticorpos das classes IgG e IgM contra o vírus HTLV 1 e 2 em soro humano ou plasma, usando a tecnologia CMIA. A amostra diluída é submetida à reação com as micropartículas paramagnéticas recobertas com antígenos recombinantes (gp21) e peptídeos sintéticos (gp46) do HTLV-1 e 2. Os anticorpos anti-HTLV-1 e anti-HTLV-2, se presentes na amostra, ligam-se às micropartículas. Após a etapa de lavagem com a solução tampão, o conjugado marcado com acridina é adicionado, e este se liga aos anticorpos anti-HTLV-1 e 2 ligados às micropartículas. Após outro ciclo de lavagem, são adicionadas as soluções pré-ativadoras (peróxido de hidrogênio) e ativadoras (hidróxido de sódio), que promovem a reação quimioluminescente.

A emissão de luz resultante da reação é detectada pelo sistema óptico do equipamento, medida em Unidades Relativas de Luz (RLU). A RLU é diretamente proporcional à quantidade de anticorpos anti-HTLV-1/2 presentes na amostra. A presença ou a ausência de anticorpos anti-HTLV-1/2 na amostra é determinada pela comparação do sinal quimioluminescente da reação (RLU) com o sinal do ponto de corte (*cut off*) determinado previamente em uma calibração. Se a RLU for maior ou igual ao ponto de corte, a amostra é considerada reativa para os anticorpos anti-HTLV-1/2. Figura 7.

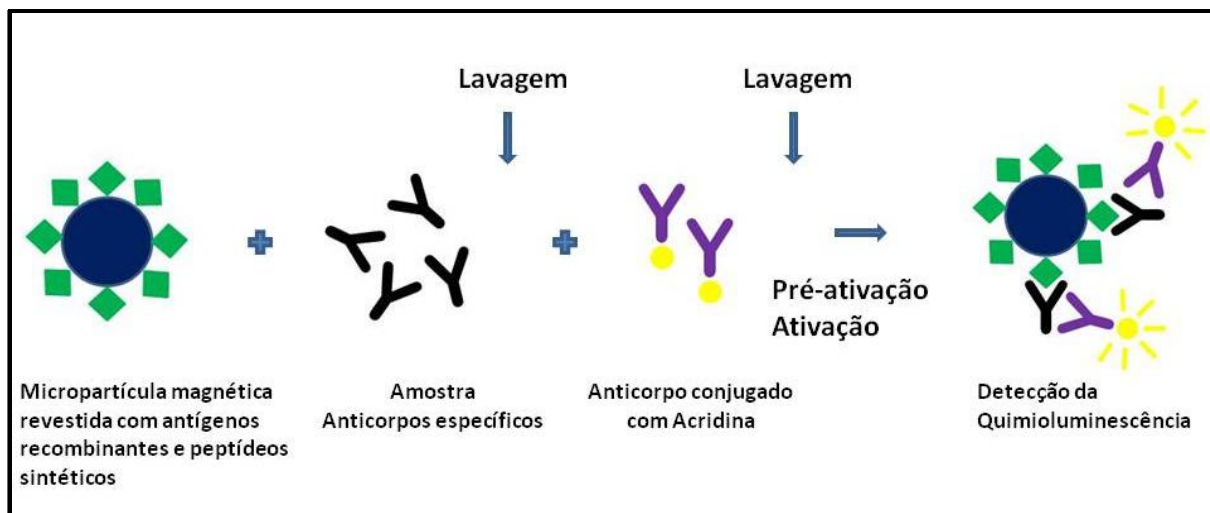


Figura 7 Representação esquemática de uma reação quimioluminescente por micropartículas
Adaptado de: www.menarinidiagnostics.com

Todo o procedimento da análise imunoenzimática foi realizado em sistema de automação ARCHITECT μ 1000 (ABBOTT), no Laboratório de Imunologia do HUCAM, Vitória-ES.

4.6.2 Teste confirmatório

Nas amostras que apresentaram resultados repetidamente positivos ou indeterminados no teste imunoenzimático, foi realizado o teste molecular qualitativo para a detecção específica de HTLV-1 e HTLV-2 utilizando a metodologia de PCR em tempo real, conforme ANDRADE et al, 2010. Esse ensaio foi realizado pela Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte (MG).

Resumidamente, o DNA genômico foi extraído de leucócitos do sangue periférico dos indivíduos positivos para HTLV-1/2 e purificado em colunas de extração, de acordo com as instruções do fabricante (QIAamp DNA Blood kit, QIAGEN GmbH, Hilden, Germany).

Após a extração do DNA, as amostras obtidas foram submetidas a um ensaio de PCR em tempo real utilizando o sistema ABI 7300 (Applied Biosystems, CA, USA) a fim de obter a diferenciação dos sorotipos virais (HTLV-1 e HTLV-2). As reações

foram realizadas separadamente utilizando o reagente TaqMan PCR Master Mix (Applied Biosystems, CA, USA) em um volume final de 25µL, obedecendo o protocolo de ciclagem: 1 x 50°C/2 min; desnaturação a 95°C/10 min; 45 x 95°C/15 seg e 60°C/1 min. Foram utilizados oligonucleotídios iniciadores senso (S) e antisenso (A), e sondas conforme listado na Tabela 5. Foram utilizados para comparação as amplificações do gene da albumina humana, e como controle negativo foram utilizadas 2 amostras obtidas de pacientes soronegativos para HTLV-1/2.

Tabela 5: Sequências oligonucleotídicas iniciadoras e sondas usadas na reação da PCR.

Oligonucleotídios iniciadores e sondas		
HTLV-1	S	5'-GAACGCTCTAATGGCATTCTTAAAACC-3'
	A	5'-GTGGTTGATTGTCCATAGGGCTAT-3'
	Sonda	5'-FAM-ACAAACCCGACCTACCC-MGB-3'
HTLV-2	S	5'-CAACCCCACCAGCTCAGG-3'
	A	5'-GGGAAGGTTAGGACAGTCTAGTAGATA-3'
	Sonda	5'-FAM-TCGAGAGAACCAATGGTATAAT-MGB-3'
Albumina	S	5'-GCTCAACTCCCTATTGCTATCACA-3'
	A	5'-GGGCATGACAGGTTTTGCAATATTA-3'
	Sonda	5'-VIC-TTGTGGGCTGTAATCAT-MGB-3'

Adaptado de: ANDRADE e cols, 2010

4.7 Análise dos dados

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0. Foi realizada uma análise descritiva, incluindo distribuição de frequência para variáveis qualitativas e cálculo de média e desvio padrão (DP) para variáveis quantitativas. A prevalência de HTLV foi estimada pelo número de casos diagnosticados e confirmados nos testes empregados em relação ao número total de amostras testadas, sendo calculado o correspondente intervalo de confiança de 95%. As possíveis associações entre a ocorrência de HTLV e fatores de risco, ou variáveis demográficas, foram testadas através de testes de qui-quadrado com correção de Yates ou teste exato de Fischer, quando apropriada. A análise multivariada de regressão logística foi utilizada para estimar o efeito de uma variável, ao mesmo tempo em que se controlava o efeito das

demais, na probabilidade de ocorrência de infecção pelo HTLV. Foram incluídas, no modelo, as variáveis com p valor menor ou igual a 0,150, e consideradas significativas aquelas com valor de $p < 0,05$.

4.8 Considerações éticas

Esta pesquisa foi realizada de acordo com as recomendações da Resolução nº. 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa científica em seres humanos, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número 089/10 (ANEXO C), pela Secretaria de Saúde (SEMUS) do Município de Vitória (ANEXO D) e, posterior alteração metodológica (ANEXO E).

5 RESULTADOS

Participaram do estudo 1502 indivíduos (91,4% do total amostral), de ambos os sexos, distribuídos nas unidades básicas de saúde pertencentes às seis regiões territoriais de saúde do município de Vitória-ES, conforme apresentado na Tabela 6. A idade média do grupo foi de 41,6 anos (amplitude: 18 – 86 anos). A média de idade nos homens foi de 42,4 anos e nas mulheres 40,9 anos. A figura 8 mostra a distribuição de idade de homens e mulheres que fizeram parte da amostra.

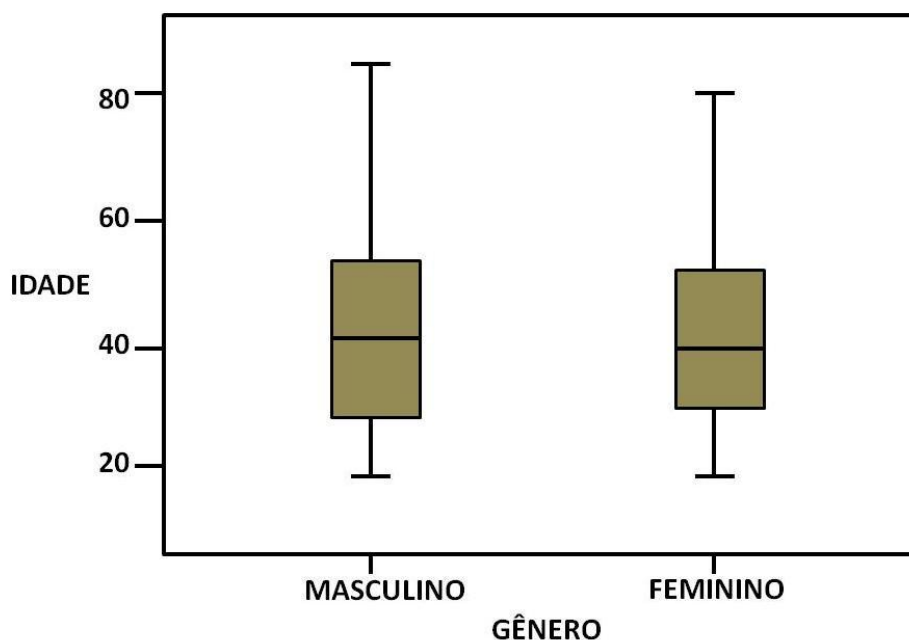


Figura 8 Distribuição de idade de homens e mulheres da população da amostra.

Em relação à raça/cor 782 (52,1%) eram pardos, 27% brancos, 19,4% indivíduos negros, 1,1% indígenas e 0,3% amarelos. A maioria, 936 (62,3%) era casada ou tinha união conjugal estável. A escolaridade mostrou que 46,0 % tinham entre nove e 11 anos de estudo, e 22,2% entre cinco e oito anos. A renda mensal familiar era de 1 a 3 salários mínimos em 46% e de um salário mínimo ou menos em 23,6%. A Tabela 7 mostra em detalhes as características sociodemográficas da amostra.

Tabela 6: Distribuição do número de indivíduos estudados por Unidade e Região de Saúde no Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010.

Unidade/Região	Nº habitantes	Nº previsto	Nº colhido	% perdas/ Região saúde
Jabour	4995	26	38	
Maria Ortiz	12733	65	67	
Bairro República	20628	106	106	
Jardim Penha	29473	151	137	
Jardim Camburi	26646	137	129	
Região continental	94477	485	477	1,7
Maruípe	23087	118	114	
Andorinhas	2333	12	14	
Bonfim	9791	50	53	
Bairro Penha	7515	39	40	
Consolação	11460	59	54	
Santa Martha	10494	54	15	
Região Maruípe	64680	332	290	12,7
S.Tereza/Avelina	8523	44	47	
Ilha Príncipe	3216	17	11	
Vitória	16057	82	65	
Fonte Grande	2316	12	10	
Região Centro	30112	155	133	14,0
Grande Vitória	10450	54	53	
Santo Antônio	13259	68	72	
Ariovaldo Favalessa	7168	37	20	
Região S.Antonio	30877	159	145	8,5
São Pedro V	7703	40	36	
Ilha Caieiras	7826	40	32	
Santo André	9089	47	38	
Resistência	6121	31	24	
Região S.Pedro	30739	158	130	17,6
Forte São João	8534	44	83	
Ilha Santa Maria	9947	51	17	
Praia Suá	13787	71	64	
Santa Luiza	33306	170	146	
Jesus Nazareth	3695	19	17	
Região F.S.João	69269	355	327	8,1
VITORIA	320153	1644	1502	8,6

O tempo de residência no endereço atual era entre cinco e 25 anos em 75% da amostra. A densidade de pessoas por domicílio era de até quatro pessoas em 89% das residências. Quase a totalidade das residências era de alvenaria (98%), com

abastecimento de água fornecido pela rede pública (100%), sistema de esgoto (99%) e coleta pública de lixo (99%).

A Tabela 7 mostra a distribuição dos casos positivos em relação às características sociodemográficas da amostra estudada. Houve uma tendência de associação com escolaridade menor que quatro anos ($p=0,097$).

Tabela 7: Principais características sociodemográficas da amostra de 1502 indivíduos adultos que procuraram atendimento nos serviços públicos de saúde no Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010.

Variáveis	N total (%)	HTLV + N (%)	HTLV – N (%)	p
Idade (anos)				0,157
>40	766 (51,0)	6 (75,0)	760 (50,9)	
18 – 39	736 (49,0)	2 (25,0)	734 (49,1)	
Gênero				0,306
Masculino	711 (47,3)	5 (62,5)	706 (47,3)	
Feminino	791 (52,7)	3 (37,5)	788 (52,7)	
Escolaridade (anos)				0,097
Até 4	218 (14,5)	3 (37,5)	215 (14,4)	
5 ou mais	1284 (85,5)	5 (62,5)	1279 (85,6)	
Estado civil				0,627
Solteiro	343 (22,9)	1 (12,5)	342 (22,9)	
Casado/União estável	936 (62,3)	5 (62,5)	931 (62,3)	
Separado/Divorciado/Viúvo	223 (14,8)	2 (25,0)	221 (14,8)	
Renda familiar (SM)				0,544
Mais de 3	455 (30,3)	2 (25,0)	453 (30,3)	
Até 3	1047 (69,7)	6 (75,0)	1041 (69,7)	
Raça/cor				0,374
Não Branca	1095 (72,9)	5 (62,5)	1090 (73,0)	
Branca	407 (27,1)	3 (37,5)	404 (27,0)	
Região de saúde				0,125
Continental	477 (31,8)	2 (25,0)	475 (31,8)	
Maruípe	290 (19,3)	1 (12,5)	289 (19,3)	
Centro	133 (8,9)	-	133 (8,9)	
Santo Antônio	145 (9,7)	-	145 (9,7)	
São Pedro	130 (8,7)	-	130 (8,7)	
Forte São João	327 (21,6)	5 (62,5)	322 (21,6)	

*SM = Salários mínimos

Das 1502 amostras testadas, oito foram repetidamente positivas no teste imunoenzimático quimioluminescente e foram confirmadas pela PCR. A prevalência sorológica de infecção pelo HTLV-1/2 foi de 0,53% (8/1502; IC 95%: 0,2 – 0,9%). A reação da PCR em tempo real identificou sete amostras positivas para HTLV-1, uma amostra positiva para HTLV-2 (Tabela 8). Em nossa casuística, não foi encontrado nenhum caso de coinfecção com HTLV-1 e HTLV-2.

Quando estratificada por região de saúde do Município de Vitória, a Região Forte de São João apresentou a maior taxa de prevalência 1,5% (5/327; IC 95%: 0,2 – 2,8%), seguida pela Região Continental 0,4% (2/477; IC 95%: 0 – 1,0%) e Região Maruípe 0,3% (1/290; IC 95%: 0 – 1,0%). Em relação ao gênero havia cinco casos positivos entre os homens, sendo um positivo para o HTLV-2 (5/711; 0,7%; IC 95%: 0,1 – 1,3%), e três entre as mulheres (3/791; 0,4%; IC 95%: 0 - 0,8%).

A distribuição dos casos positivos em relação às diferentes regiões de saúde do Município de Vitória está resumida na Tabela 8.

Tabela 8: Prevalência dos vírus HTLV-1/2 em amostra da população adulta, por Região de Saúde no Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010.

Região de saúde	N (%)	HTLV positivo (%) CMIA	Identificação viral PCR Tempo Real
Continental	477 (31,8)	2 (25,0)	2 - HTLV-1
Maruípe	290 (19,3)	1 (12,5)	1 - HTLV-1
Centro	133 (8,9)	-	-
Santo Antônio	145 (9,7)	-	-
São Pedro	130 (8,7)	-	-
Forte São João	327 (21,8)	5 (62,5)	4 - HTLV-1 1 - HTLV-2
Vitória	1502	8	

CMIA: *Chemiluminescent Magnetic Microparticle Immunoassay*; HTLV: vírus linfotrópico de células T humana; PCR: reação em cadeia da polimerase; NC: não caracterizada.

A maioria dos componentes da amostra estudada nasceu na região metropolitana do Estado do Espírito Santo, ou seja, 725 (48,3%); os demais entrevistados são originários da região central, com 148 (9,9%), norte, com 101 (6,7%), sul, com 64 (4,3%), ou de outros estados ou países, com 464 (31%) (Figura 9).

A Figura 9 mostra um mapa com a distribuição da população da amostra estudada e dos casos positivos para HTLV-1/2. Observa-se que nos indivíduos da amostra nascidos no Espírito Santo a distribuição dos casos positivos foi irregular: de 101 casos da região Norte, dois foram positivos (2,0%), enquanto que, de 725 casos da região Metropolitana, três casos foram positivos (0,4%). Por outro lado, dos 130 indivíduos nascidos na Bahia, um foi positivo (0,8%) e dos 181 nascidos em Minas Gerais, dois foram positivos (1,1%).

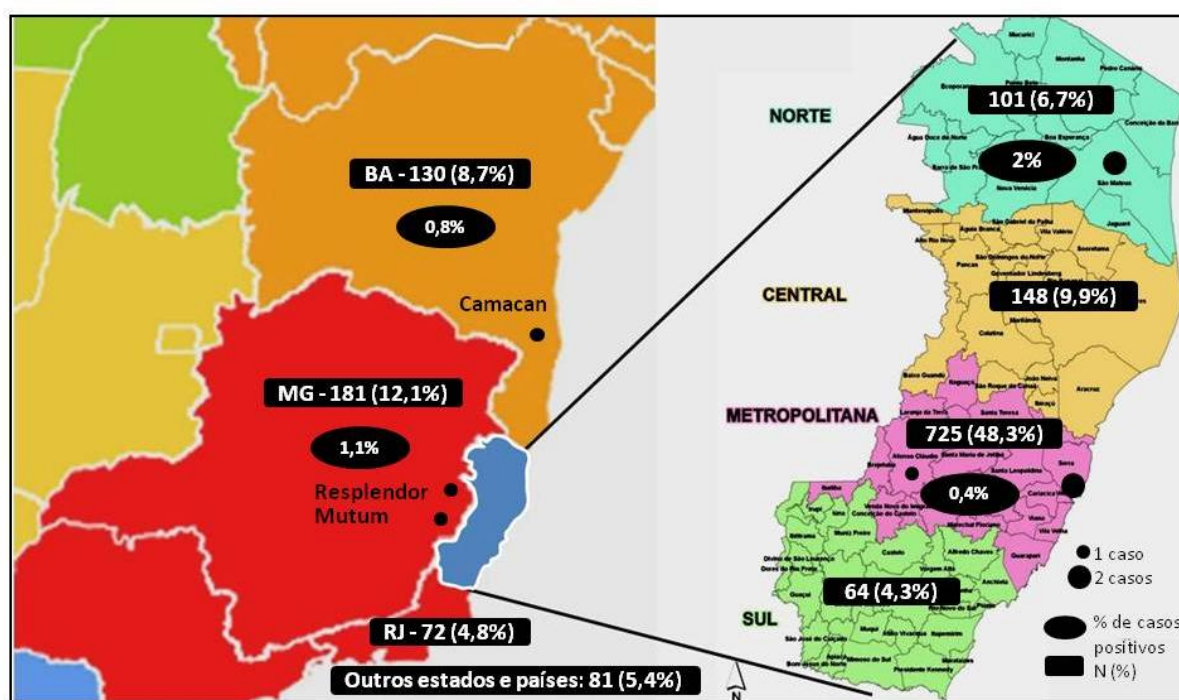


Figura 9 Georeferenciamento do local de nascimento do total amostral e dos casos positivos de acordo com as quatro regiões de saúde do Estado do Espírito Santo e estados que fazem divisa com o Espírito Santo.

Adaptado de: Plano Diretor de Regionalização da Saúde – ES, 2011

A Tabela 9 mostra a distribuição dos casos positivos para HTLV-1/2 em relação a alguns comportamentos de risco para aquisição da infecção.

O ANEXO F resume as características sociodemográficas e comportamentais dos casos positivos para HTLV-1/2 na amostra estudada.

Tabela 9: Presença de sorologia positiva para HTLV-1/2 em relação a alguns fatores de risco comportamentais entre 1502 adultos do Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010.

Variáveis	N total (%)	HTLV + N (%)	HTLV – N (%)	p
Comportamento sexual				0,903
Heterossexual	1483 (98,7)	8 (100)	1475 (98,7)	
Homo/bissexual	19 (1,3)	-	19 (1,3)	
Parceiros sexuais no último ano				0,649
0 a 1	1273 (84,8)	7 (87,5)	1266 (84,7)	
2 ou mais	229 (15,2)	1 (12,5)	228 (15,3)	
Uso de preservativos				0,843
Sem atividade*	203 (13,5)	1 (12,5)	202 (13,5)	
Usa regularmente	305 (20,3)	1 (12,5)	304 (20,3)	
Raramente ou nunca	994 (66,2)	6 (75,0)	988 (66,2)	
História de DST				0,418
Não	1241 (82,6)	6 (75,0)	1235 (82,7)	
Sim	261 (17,4)	2 (25,0)	258 (17,3)	
Já ter usado drogas injetáveis				0,979
Não	1498 (99,7)	8 (100)	1490 (99,7)	
Sim	4 (0,3)	-	4 (0,3)	
Ter compartilhado seringas				0,989
Não	1500 (99,9)	8 (100)	1492 (99,9)	
Sim	2 (0,1)	-	2 (0,1)	
Ter sido amamentado				0,655
Não	75 (5,0)	-	75 (5,0)	
Sim	1359 (90,5)	8 (100)	1351 (90,4)	
Não sabe/não se lembra	68 (4,5)	-	68 (4,6)	
Tempo de amamentação (dias)				0,236
Até 180	840 (55,9)	6 (75,0)	834 (55,8)	
181 ou mais	662 (44,1)	2 (25,0)	660 (44,2)	
História de transfusão sanguínea				0,218
Não	1336 (88,9)	6 (75,0)	1330 (89,0)	
Sim	166 (11,1)	2 (25,0)	164 (11,0)	
Uso de tatuagem				0,228
Não	1249 (83,2)	8 (100)	1241 (83,1)	
Sim	253 (16,8)	-	253 (16,9)	
Uso de álcool (último mês)				0,196
Até 4 vezes	1347 (89,7)	6 (75,0)	1341 (89,8)	
5 ou mais	155 (10,3)	2 (25,0)	153 (10,2)	
Uso de cocaína em pó				0,138
Não	1377 (91,7)	6 (75,0)	1371 (91,8)	
Sim	125 (8,3)	2 (25,0)	123 (8,2)	
Uso de ecstasy				0,062
Não	1490 (99,2)	7 (87,5)	1483 (99,3)	
Sim	12 (0,8)	1 (12,5)	11 (0,7)	

* Sem atividade sexual no último ano

6 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo no Espírito Santo com base populacional delineado para estudar a prevalência sorológica dos vírus HTLV-1/2. Os resultados mostraram uma prevalência de 0,53% (IC 95%: 0,2 - 0,9%). Esta taxa pode ser considerada intermediária, quando comparada com os estudos populacionais listados na Tabela 4, indicando que a comunidade médica deve estar atenta às doenças relacionadas a esses vírus nessa população.

A Região Forte de São João apresentou a maior taxa de prevalência, seguida pelas Regiões Continental e Maruípe. A distribuição irregular das prevalências em diferentes regiões pode estar relacionada à origem dos residentes. De fato, dos cinco positivos da Região Forte São João, três tiveram origem em outros estados (Bahia e Minas Gerais), regiões onde a prevalência do vírus é maior (CATALAN-SOARES et al, 2005), o que será melhor discutido adiante; e um era de São Mateus, Norte do Estado do Espírito Santo.

A distribuição em relação ao gênero mostrou predominância em homens (5 homens e 3 mulheres). A distribuição por gênero da infecção pelo HTLV-1/2 no Brasil, baseada em dados de amostras populacionais, tem mostrado resultados variáveis: predomínio de mulheres em amostras estudadas na Bahia, Pará, Goiás e Mato Grosso do Sul (DOURADO et al, 2003; VALINOTTO et al, 2004; VALINOTTO et al, 2006; NASCIMENTO et al, 2009; FERREIRA et al, 2010; CARNEIRO-PROIETTI et al, 2006), predomínio de homens em um estudo (SODRÉ et al, 2010), e distribuição semelhante em ambos os gêneros em outros estudos (KITAGAWA et al, 1986; LINHARES et al, 1994; BRITTO et al, 1998). De modo geral, relata-se que a prevalência do HTLV-1/2 é maior em mulheres em diferentes regiões do mundo (CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002; PROIETTI et al, 2005; ESHIMA et al, 2009; GONÇALVES et al, 2010).

Em relação à idade, nos oito casos positivos, a média de idade foi de 53,1 anos, o que confirma ser a infecção mais prevalente em grupos etários acima de 40 anos (CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002; CARNEIRO-PROIETTI et al, 2006).

A distribuição dos casos em relação à raça/cor mostrou maior prevalência em não brancos (pretos e pardos). Embora a diferença não tenha sido significativa, esses dados confirmam o que se observa em regiões de etnia africana no Brasil, que, geralmente, apresentam maior soroprevalência para o HTLV do que outras (GALVÃO-CASTRO et al, 1997; DOURADO et al, 2003; PROIETTI et al, 2005), e no Caribe (BARTHOLOMEW e CLEGHORN, 1989; MURPHY et al, 1991; CARNEIRO-PROIETTI et al, 2006).

Quando se compara a prevalência do HTLV-1/2 aqui relatada (0,53%) com as taxas encontradas nas diferentes regiões brasileiras, a taxa pode ser considerada intermediária: maior que a observada nas regiões Sul e Centro-Oeste, menor do que a observada nas regiões Norte e Nordeste, e semelhante à observada nos demais estados da região Sudeste (Tabela 2, 3 e 4).

A prevalência encontrada neste estudo foi bem maior que a obtida com base nas informações disponíveis no banco de sangue do Estado do Espírito Santo (HEMOES) no ano de 2011 (0,07%, em 45.898 doadores; comunicação pessoal). Contudo, foi menor que a relatada no estudo envolvendo 447 gestantes e parturientes de baixa renda em Vitória, que apresentou prevalência de 1,3% (LIMA e VIANA, 2009). A discrepância observada nesses resultados pode ser explicada por: (a) a amostra de doadores é uma amostra triada para fatores de risco para doenças sexualmente transmissíveis, e com história de cirurgia ou transfusão de sangue; (b) no estudo de LIMA e VIANA, 2009, não foram realizados testes confirmatórios e os resultados podem incluir falsos positivos.

Em relação a fatores associados com a presença da infecção pelo HTLV-1/2 na amostra estudada, a análise bivariada mostrou alguns dados importantes: a) a escolaridade menor apresentou tendência de associação à maior frequência da infecção, fato também observado na literatura (DOURADO et al, 2003; DAL FABRO et al, 2008); b) a história de transfusão de sangue foi mais frequente nos casos positivos (25%). Embora esse dado não tenha mostrado significância estatística ($p=0,218$), todos relataram que a transfusão ocorreu antes de 1993, quando o risco de contrair o vírus era maior devido à ausência de legislação específica obrigando a realização de testes para identificação do HTLV-1/2 em doadores de sangue. Fato

que indica a possibilidade de essas pessoas terem adquirido o vírus durante a transfusão. De fato, a transfusão de sangue é fator de risco importante na aquisição do HTLV-1/2 (MURPHY et al, 1996; LOPES e CARNEIRO-PROIETTI, 2008; GONÇALVES et al, 2010).

Interessantes observações podem ser tiradas da análise georeferencial da amostra estudada e dos casos positivos (Figura 9). A primeira observação está relacionada ao fato de que, nos nascidos no Espírito Santo, a maior prevalência foi observada naqueles originados da Região Norte, Município de São Mateus, cidade com grande componente de afrodescendentes na população, e próxima da divisa com o Estado da Bahia, onde a prevalência do HTLV-1/2 é alta (MOREIRA-JUNIOR et al, 1992; DOS SANTOS et al, 1995; GALVÃO-CASTRO et al, 1997; BITTENCOURT et al, 2001; DOURADO et al, 2003; CATALAN-SOARES et al, 2005; MAGALHÃES et al, 2008; SODRÉ et al, 2010). Por outro lado, dos componentes da amostra dos não nascidos no Espírito Santo, dois eram de Minas Gerais e um era da Bahia. Dentre os de origem bahiana, a prevalência foi de 0,8%, e de 1,1% nos nascidos em Minas gerais. É importante ressaltar que os dois casos originados de Minas Gerais tinham história pregressa de transfusão sanguínea antes de 1993. Essa distribuição georeferenciada dos casos mostra a possibilidade de a prevalência do HTLV-1/2 no Espírito Santo estar diretamente ligada à migração de pessoas, especialmente originadas da Bahia.

Embora o aleitamento materno ($p=0,655$) e o tempo de amamentação ($p=0,236$) não tenham mostrado significância estatística neste estudo, trabalhos prévios indicam que esta via tem um papel importante na transmissão da infecção pelo HTLV-1 (PROIETTI et al, 2005; GONÇALVES et al, 2010).

Neste estudo, a amostra foi calculada em proporção ao número de habitantes de cada unidade básica de saúde porque o município de Vitória-ES está organizado em seis regiões territoriais de saúde (ANEXO G). Cada região abrange certo número de territórios, e neles estão inseridas as unidades básicas de saúde. O número total de pessoas incluídas na amostra (1502) permite a avaliação da prevalência do HTLV-1/2 com boa força estatística, considerando uma prevalência estimada de 0,6%. Embora o método de amostragem não tenha sido absolutamente aleatório, a inclusão dos

indivíduos era feita nas US de modo casual, e os que aceitavam participar do estudo eram incluídos. Portanto, embora não tenha sido a ideal, a amostra estudada pode ser considerada representativa da população adulta atendida nos serviços públicos de saúde em Vitória.

As coletas foram controladas para que houvesse a mesma proporção entre homens e mulheres, de acordo com a população urbana de Vitória informada no censo do IBGE em 2010 (325.453 habitantes), quando 46,9% eram representados por homens e 53,1% por mulheres. Do total colhido (1502), 711 (47,3%) indivíduos representaram o gênero masculino e 791 (52,7%), o gênero feminino. Por outro lado, a distribuição das amostras em relação às unidades e regiões de saúde foi proporcional ao número de habitantes, havendo perda superior a 15% (Tabela 6) apenas na Região de São Pedro. Contudo, considerando o total amostral, a perda foi de 8,6%.

Embora a amostra fosse proporcional ao número de habitantes de cada região, o presente estudo apresentou como limitação a inclusão apenas de indivíduos atendidos nos serviços públicos de saúde do Município de Vitória, o que pode limitar extrapolações para toda a população. Ainda, a possibilidade de ocorrência de viés de reposta e de viés de memória não pode ser descartada. Entretanto, acreditamos que o bom tamanho amostral e a alta taxa de aceitação são elementos importantes para favorecer representatividade da situação da infecção pelos vírus HTLV-1/2 na população estudada.

Durante a visita do pesquisador às unidades básicas de saúde para abordagem dos indivíduos da amostra, observou-se um alto grau de desconhecimento dos vírus HTLV-1/2, tanto por parte da população da amostra, como por parte de muitos profissionais de saúde dessas unidades. Muitas vezes, havia confusão entre HTLV e HIV, fato observado também por OLIVEIRA e AVELINO, em 2006.

Diante dos achados deste estudo e considerando o risco dos indivíduos infectados em desenvolverem doenças graves, entendemos que seria importante a implementação de políticas públicas de saúde que visem a interrupção da transmissão desses vírus em nosso Município. Seria cauteloso recomendar medidas

preventivas como a inclusão da triagem sorológica para esses vírus durante no pré-natal e, o aconselhamento das gestantes infectadas em relação à suspensão da amamentação, ou a redução da duração da mesma, já que a possibilidade de transmissão por esta via é alta e as medidas profiláticas são simples e eficazes. Adicionalmente, faz-se necessária a testagem e o aconselhamento dos parceiros sexuais dos indivíduos infectados, com a finalidade de atenuar a disseminação dos vírus HTLV-1/2.

7 CONCLUSÃO

A prevalência sorológica da infecção pelos vírus HTLV-1/2 na população adulta no Município de Vitória foi de 0,53%, taxa considerada intermediária.

Oito amostras repetidamente positivas no teste imunoenzimático foram concordantes com os resultados da PCR.

Os dois tipos virais (HTLV-1 e HTLV-2) estão presentes na população estudada, com maior ocorrência do HTLV-1 (7:1).

Os resultados obtidos não apresentaram dados que possibilitaram uma análise estatística consistente para definir as causas prováveis do contágio dos casos positivos. Apenas se configurou existir a possibilidade de infecção via transfusão de sangue, ocorrida antes de 1993, em dois indivíduos.

O georeferenciamento mostrou maior proporção de casos positivos nos naturais do Espírito Santo originados de município do Norte do Estado, próximo à Bahia.

8 REFERÊNCIAS

Andrada-Serpa MJ, Tosswill J, Schor D, Linhares D, Dobbin J, Pereira MS. Seroepidemiologic survey for antibodies to human retroviruses in human and non-human primates in Brazil. *Int J Cancer*. 1989 Sep 15;44(3):389-93.

Andrade CA, Soares ES, Lima-Martins MV, Andrade AMC, Gonçalves RC, Carneiro-Proietti ABF et al. Seroprevalence of human immunodeficiency vírus type 1 and human T-cell leukaemia/lymphoma vírus type I and type II in labour women and their neonates in a government maternity in Belo Horizonte, Brazil. In: 11th International Conference on AIDS; 1996 July 7-12; Vancouver, Canada.

Andrade RG, Ribeiro MA, Namen-Lopes MS, Silva SM, Basques FV, Ribas JG, Carneiro-Proietti AB, Martins ML. Evaluation of the use of real-time PCR for human T cell lymphotropic virus 1 and 2 as a confirmatory test in screening for blood donors. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010 Mar-Apr;43(2):111-5.

Araújo A Q, Andrada-Serpa MJ. Tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13 Suppl 1:S33-7.

Azarpazhooh MR, Hasanpour K, Ghanbari M, Rezaee SA, Mashkani B, Hedayati-Moghaddam MR, Valizadeh N, Farid Hosseini R, Foroghi-poor M, Soltanifar A, Sahebari M, Azadmanesh K, Hassanshahi G, Rafatpanah H. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Prevalence in Northeastern Iran, Sabzevar: An Epidemiologic-Based Study and Phylogenetic Analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Mar 19.

Barros Kanzaki LI, Casseb J. Unusual finding of HTLV-I infection among Amazonian Amerindians. *Arch Med Res*. 2007 Nov;38(8):897-900.

Bartholomew C, Cleghorn F. Retroviruses in the Caribbean. *Bull Pan Am Health Organ*. 1989;23(1-2):76-80.

Biggar RJ, Ng J, Kim N, Hisada M, Li HC, Cranston B, Hanchard B, Maloney EM. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis*. 2006 Jan 15;193(2):277-82. Epub 2005 Dec 14.

Biglione MM, Astarloa L, Salomón HE; Referent HTLV-I/II Argentina Group. High prevalence of HTLV-I and HTLV-II among blood donors in Argentina: a South American health concern. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005 Jan;21(1):1-4.

Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, Galvão-Castro B. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Apr 15;26(5):490-4.

Black FL, Biggar RJ, Neel JV, Maloney EM, Waters DJ. Endemic transmission of HTLV type II among Kayapo Indians of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994 Sep;10(9):1165-71.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 novembro de 1993. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília (DF), 02 dez. 1993. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1376-93.pdf>. Acesso em 15 de novembro de 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV. Série A. Normas e manuais técnicos. Brasília (DF); 2004. (Série manuais nº 58).

Britto AP, Galvão-Castro B, Straatmann A, Santos-Torres S, Tavares-Neto J. HTLV-I/II infection in the state of Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998 Jan-Feb;31(1):35-41.

Broutet N, de Queiroz Sousa A, Basilio FP, Sá HL, Simon F, Dabis F. Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993-1994. *Int J STD AIDS*. 1996 Aug-Sep;7(5):365-9.

Cabral F, Arruda LB, de Araújo ML, Montanheiro P, Smid J, de Oliveira AC, Duarte AJ, Casseb J. Detection of human T-cell lymphotropic virus type 1 in plasma samples. *Virus Res.* 2012 Jan;163(1):87-90.

Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology.* 2005 May 9;2:30.

Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Pinheiro SR, Araújo Ade Q, Galvão-Castro B, de Oliveira MS, Guedes AC, Proietti FA. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Sep-Oct;35(5):499-508.

Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, Galvao-Castro B, Alcantara LCJ, Remondegui C, Verdonck K, Proietti FA. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;19(1):44-53.

Carneiro-Proietti ABF, Sabino EC, Leão S, Loureiro P, Sarr M, Busch M, Proietti FA, Murphy EL. HTLV-1/2 prevalence in Brazilian blood donors: regional and demographic variation. From 15th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses. Leuven and Gembloux, Belgium. 5-8 June 2011.

Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA; Interdisciplinary HTLV Research Group. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005 May-Jun;21(3):926-31.

Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti, ABF. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000) Aspectos epidemiológicos. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2001. 4(2):81-95.

Colin DD, Alcântara Júnior LC, Santos FL, Uchôa R, Tavares-Neto J. Seroprevalence of human T cell lymphotropic virus infection and associated factors of risk in blood donors of Rio Branco city, AC, Brazil (1998-2001). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 Nov-Dec;36(6):677-83.

Costa EA, Magri MC, Caterino-de-Araujo A. The best algorithm to confirm the diagnosis of HTLV-1 and HTLV-2 in at-risk individuals from São Paulo, Brazil. *J Virol Methods.* 2011 May;173(2):280-6.

Dal Fabbro MM, Cunha RV, Bóia MN, Portela P, Botelho CA, Freitas GM, Soares J, Ferri J, Lupion J. HTLV 1/2 infection: prenatal performance as a disease control strategy in State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008 Mar-Apr;41(2):148-51.

Delaporte E, Peeters M, Durand JP, Dupont A, Schrijvers D, Bedjabaga L, Honoré C, Ossari S, Trebucq A, Josse R, et al. Seroepidemiological survey of HTLV-I infection among randomized populations of western central African countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1989;2(4):410-3.

Dias-Bastos MR, Oliveira CD, Carneiro-Proietti AB. Decline in prevalence and asymmetric distribution of human T cell lymphotropic virus 1 and 2 in blood donors, State of Minas Gerais, Brazil, 1993 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 Nov-Dec;43(6):615-9.

Dos Santos JI, Lopes MA, Delière-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, Ferreira Júnior OC, Galvão-Castro B. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995 Jul-Aug;37(4):343-8.

Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Dec 15;34(5):527-31.

Dumas M, Houinato D, Verdier M, Zohoun T, Josse R, Bonis J, Zohoun I, Massougbodji A, Denis F. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in Benin (West Africa). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1991 May;7(5):447-51.

Eshima N, Iwata O, Iwata S, Tabata M, Higuchi Y, Matsuishi T, Karukaya S. Age and gender specific prevalence of HTLV-1. *J Clin Virol*. 2009 Jun;45(2):135-8.

Espírito Santo. Plano Diretor de Regionalização da Saúde. Secretaria Estadual de Saúde. 2011. Disponível em: http://www.saude.es.gov.br/download/PDR_PlanoDiretordeRegionalizacao_ES_2011.pdf. Acesso em: 15 de julho 2012.

Ferreira Júnior OC, Vaz RS, Carvalho MB, Guerra C, Fabron AL, Rosembli J, Hamerschlak N. Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from São Paulo, Brazil. *Transfusion*. 1995 Mar;35(3):258-63.

Ferreira LSC, Costa JHG, Costa CA, et al. Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas em comunidades ribeirinhas da região nordeste do Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2010; 1(3):103-108.

Figueiredo NCD. Marcadores do Vírus da Hepatite B em mlheres jovens atendidas pelo programa de saúde da família em Vitória, ES (Dissertação). Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo; 2008.

Figueiró-Filho EA, Senefonte FR, Lopes AH, de Moraes OO, Souza Júnior VG, Maia TL, Duarte G. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007 Mar-Apr;40(2):181-7.

Figueroa JP, Ward E, Morris J, Brathwaite AR, Peruga A, Blattner W, Vermund SH, Hayes R. Incidence of HIV and HTLV-1 infection among sexually transmitted disease

clinic attenders in Jamaica. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997 Jul 1;15(3):232-7.

Freitas-Carvalho J, Viana S, Darub R, Farias E, Rocha G, Galvão-Castro B, Tavares-Neto J. Soroprevalência para retrovírus em uma amostra da população de Rio Branco (Acre). *Revista Baiana de Saúde Pública* 26:9-18, 2002.

Fujino T, Nagata Y. HTLV-I transmission from mother to child. *J Reprod Immunol.* 2000 Jul;47(2):197-206.

Fujiyoshi T, Li HC, Lou H, Yashiki S, Karino S, Zaninovic V, et al. Characteristic distribution of HTLV type I and HTLV type II carriers among native ethnic groups in South America. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1999 Sep 20;15(14):1235-9.

Gabbai AA, Bordin JO, Vieira-Filho JP, Kuroda A, Oliveira AS, Cruz MV, Ribeiro AA, Delaney SR, Henrard DR, Rosario J, et al. Selectivity of human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1993 Dec;49(6):664-71.

Gallo RC. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. *Oncogene.* 2005 Sep 5;24(39):5926-30.

Galvão-Castro B, Loures L, Rodriques LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, Muller M, Sampaio DA, Santana A, Passos LM, Proietti F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion.* 1997 Feb;37(2):242-3.

Gomes FV, Eleutério Junior J. HTLV-II in blood donors at the Blood Center Net of Ceará - HEMOCE. *Rev Assoc Med Bras.* 2011 Jun;57(3):309-12.

Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jul;23(3):577-89.

Goubau P, Vandamme AM, Desmyter J. Questions on the evolution of primate T-lymphotropic viruses raised by molecular and epidemiological studies of divergent strains. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13 Suppl 1:S242-7.

Grant C, Barmak K, Alefantis T, Yao J, Jacobson S, Wigdahl B. Human T cell leukemia virus type I and neurologic disease: events in bone marrow, peripheral blood, and central nervous system during normal immune surveillance and neuroinflammation. *J Cell Physiol.* 2002 Feb;190(2):133-59.

Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011;87(4):152-66.

Hlela C, Shepperd S, Khumalo NP, Taylor GP. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown. *AIDS Rev.* 2009 Oct-Dec;11(4):205-14.

Ichimaru M, Ikeda S, Kinoshita K, Hino S, Tsuji Y. Mother-to-child transmission of HTLV-1. *Cancer Detect Prev.* 1991;15(3):177-81.

Ijichi S, Ramundo MB, Takahashi H, Hall WW. In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV-II). *J Exp Med.* 1992 Jul 1;176(1):293-6.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo Demográfico 2000. Resultados do Universo. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/tabelas_pdf/total_populacao_espirito_santo.pdf.

Jones KS, Lambert S, Bouttier M, Bénit L, Ruscetti FW, Hermine O, Pique C. Molecular aspects of HTLV-1 entry: functional domains of the HTLV-1 surface subunit (SU) and their relationships to the entry receptors. *Viruses.* 2011 Jun;3(6):794-810.

Kajiyama, W, Kashiwagi, S, Ikematsu, H, Hayashi, J, Nomura, H. & Okochi, K. Intrafamilial transmission of adult T-cell leukemia virus. J Infect Dis 1986; 154, 851-857.

Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science. 1982 Nov 5;218(4572):571-3.

Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, Hermansen S, Roberts C, Lal R, et. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996 Jun 1;12(2):193-201.

Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. JAMA. 1986 Nov 7;256(17):2342.

Kroon EG, Verdonck K, Carneiro-Proietti ABF. HTLV-1 e HTLV-2 – O vírus, sua multiplicação e estrutura genômica. In: Proietti ABFC. Cadernos Hemominas HTLV. 5ª Ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; 2010. p.11-20.

Larsen O, Andersson S, da Silva Z, Hedegaard K, Sandström A, Naucmér A, Dias F, Melbye M, Aaby P. Prevalences of HTLV-1 infection and associated risk determinants in an urban population in Guinea-Bissau, West Africa. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Oct 1;25(2):157-63.

Lee H, Anderson E, Allain JP, Gonzaga A. HTLV-1 infection in Brazil. Blood. 1989 May 1;73(6):1742.

Lee TH, Chafets DM, Busch MP, Murphy EL. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. J Clin Virol. 2004 Dec;31(4):275-82.

Li HC, Fujiyoshi T, Lou H, Yashiki S, Sonoda S, Cartier L, et al. The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA in an Andean mummy. *Nat Med*. 1999 Dec;5(12):1428-32.

Lima GM, Eustáquio JM, Martins RA, Josahkian JA, Pereira Gde A, Moraes-Souza H, Martins PR. Decline in the prevalence of HTLV-1/2 among blood donors at the Regional Blood Center of the City of Uberaba, State of Minas Gerais, from 1995 to 2008. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010 Jul-Aug;43(4):421-4.

Lima LH, Viana MC. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009 Mar;25(3):668-76.

Linhares MI, Eizuru Y, de Andrade GP, Fonseca IB, Carvalho Júnior LB, Moreira IT, Minamishima Y. Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) antibodies in healthy populations and renal transplanted patients in the north-east of Brazil. *Microbiol Immunol*. 1994;38(6):475-8.

Lopes MASN, Carneiro-Proietti ABF. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008 30(3): 229-40.

Machado-Filho AC, Sardinha JF, Ponte RL, Costa EP, da Silva SS, Martinez-Espinosa FE. Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010 Apr;32(4):176-83.

Magalhães T, Mota-Miranda AC, Alcantara LC, Olavarria V, Galvão-Castro B, Rios-Grassi MF. Phylogenetic and molecular analysis of HTLV-1 isolates from a medium sized town in northern of Brazil: tracing a common origin of the virus from the most endemic city in the country. *J Med Virol*. 2008 Nov;80(11):2040-5.

Mahieux R, Gessain A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. *Viruses*. 2011 Jul;3(7):1074-90. Epub 2011 Jul 8.

Maloney EM, Biggar RJ, Neel JV, Taylor ME, Hahn BH, Shaw GM, Blattner WA. Endemic human T cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *J Infect Dis*. 1992 Jul;166(1):100-7.

Manel N, Battini JL, Taylor N, Sitbon M. HTLV-1 tropism and envelope receptor. *Oncogene*. 2005 Sep 5;24(39):6016-25.

Manel N, Taylor N, Kinet S, Kim FJ, Swainson L, Lavanya M, et al. HTLV envelopes and their receptor GLUT1, the ubiquitous glucose transporter: a new vision on HTLV infection? *Front Biosci*. 2004 Sep 1;9:3218-41.

Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*. 1999 Jun 5;353(9168):1951-8.

Martins ML, Martins CPS, Carvalho LD, Souza JG, Barbosa-Stancioli EF. Patogênese da infecção pelo HTLV. In: Proietti ABFC. *Cadernos Hemominas HTLV*. 5ª Ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; 2010. p.30-59.

Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 2007 Apr;7(4):270-80.

Menna-Barreto M, Bender AL, Bonatto SL, Freitas LB, Salzano FM, Tsuneto LT, Petzl-Erler ML. Human T-cell lymphotropic virus type II in Guaraní Indians, Southern Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005 Nov-Dec;21(6):1947-51. Epub 2006 Jan 9.

Mesnard JM, Barbeau B, Devaux C. HBZ, a new important player in the mystery of adult T-cell leukemia. *Blood*. 2006 Dec 15;108(13):3979-82. Epub 2006 Aug 17.

Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, et al. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol*. 1992 Aug 15;114(2):123-9.

Moreira Júnior ED, Harrington Júnior W, Ribeiro TT, Melo A, Brites C, Badaró R, Swanson P, Lee H. HTLV-II and a new endemic area for HTLV-I in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1992 Apr-Jun;25(2):141-3.

Mota-Miranda AC, Araújo SP, Dias JP, Colin DD, Kashima S, Covas DT, Tavares-Neto J, Galvão-Castro B, Alcantara LC. HTLV-1 infection in blood donors from the Western Brazilian Amazon region: seroprevalence and molecular study of viral isolates. *J Med Virol*. 2008 Nov;80(11):1966-71.

Mueller N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control*. 1991 Jan;2(1):37-52.

Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Brathwaite A, Holding-Cobham M, Waters D, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med*. 1989 Oct 1;111(7):555-60.

Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K, Bodner AJ, Alexander SS, Blattner WA. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol*. 1991 Jun 1;133(11):1114-24.

Murphy, E. L., R. Wilks, B. Hanchard, B. Cranston, J. P. Figueroa, W. N. Gibbs, J. Murphy, and W. A. Blattner. A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica. *Int. J. Epidemiol*. 1996. 25:1083–1089.

Nakauchi CM, Linhares AC, Maruyama K, Kanzaki LI, Macedo JE, Azevedo VN, Casseb JS. Prevalence of human T cell leukemia virus-I (HTLV-I) antibody among populations living in the Amazon region of Brazil (preliminary report). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1990 Jan-Mar;85(1):29-33.

Nakauchi CM, Maruyama K, Kanzaki LI, Linhares AC, Azevedo VN, Fukushima T, Miyauchi M, Koshikawa N, Tamayama C, Mochizuki S, et al. Prevalence of HTLV-I antibody among two distinct ethnic groups inhabiting the Amazon region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1992 Jul-Aug;34(4):323-8.

Namen-Lopes MS, Martins ML, Drummond PC, Lobato RR; Interdisciplinary HTLV Research Group (GIPH), Carneiro-Proietti AB. Lookback study of HTLV-1 and 2 seropositive donors and their recipients in Belo Horizonte, Brazil. *Transfus Med*. 2009 Aug;19(4):180-8.

Nascimento LB, Carneiro MA, Teles SA, Lopes CL, Reis NR, Silva AM, Motta-Castro AR, Otsuki K, Vicente AC, Martins RM. Prevalence of infection due to HTLV-1 in remnant quilombos in Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Nov-Dec;42(6):657-60.

Nédir BH, Martins ML, Stancioli EFB. HTLV-2 Características biológicas, patogênese e epidemiologia. In: Proietti ABFC. *Cadernos Hemominas HTLV*. 5ª Ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; 2010. p.114-23.

Nejmeddine M, Bangham CR. The HTLV-1 Virological Synapse. *Viruses*. 2010 Jul;2(7):1427-47. Epub 2010 Jul 7.

Olbrich Neto J, Meira DA. Soroprevalence of HTLV-I/II, HIV, siphylis and toxoplasmosis among pregnant women seen at Botucatu - São Paulo - Brazil: risk factors for HTLV-I/II infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004 Jan-Feb;37(1):28-32. Epub 2004 Mar 19.

Oliveira SR, Avelino MM. Soroprevalência do vírus linfotrópico – T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28(8): 467-72

Pimenta FC, Kashima Haddad S, de Medeiros Filho JG, Costa MJ, Diniz MF, Fernandes MP, de Araújo LB, Pombo-de-Oliveira MS. Prevalence ratio of HTLV-1 in

nursing mothers from the state of Paraíba, Northeastern Brazil. *J Hum Lact.* 2008 Aug;24(3):289-92.

Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980 Dec;77(12):7415-9.

Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005 Sep 5;24(39):6058-68.

Proietti FA, Lima-Martins MV, Passos VM, Brener S, Carneiro-Proietti AB. HTLV-I/II seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais State, Brasil. *Vox Sang.* 1994;67(1):77.

Rego FF, Alcantara LC, Moura Neto JP, Miranda AC, Pereira OS, Gonçalves MS, et al. HTLV type 1 molecular study in Brazilian villages with African characteristics giving support to the post-Columbian introduction hypothesis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008 May;24(5):673-7.

Ribeiro MA, Proietti FA, Martins ML, Januário JN, Ladeira RV, Oliveira Mde F, Carneiro-Proietti AB. Geographic distribution of human T-lymphotropic virus types 1 and 2 among mothers of newborns tested during neonatal screening, Minas Gerais, Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2010 May;27(5):330-7.

Ribeiro MA, Proietti FA. Aspectos epidemiológicos da infecção por HTLV-1 e HTLV-2. In: Proietti ABFC. *Cadernos Hemominas HTLV.* 5ª Ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; 2010. p.89-106.

Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev.* 2004 Jul-Sep;6(3):144-54.

Roucoux DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, Newman B, Lee TH, Chafets DM, Murphy EL; HTLV Outcomes Study Investigators A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *J Infect Dis.* 2005 May 1;191(9):1490-7.

Sabino EC, Carvalho SMF. Diagnóstico Laboratorial do HTLV. In: Proietti ABFC. *Cadernos Hemominas HTLV*. 5ª Ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; 2010. p.60-67.

Sabino EC, Zrein M, Taborda CP, Otani MM, Ribeiro-Dos-Santos G, Sáez-Alquézar A. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J Clin Microbiol.* 1999 May;37(5):1324-8.

Saito M, Matsuzaki T, Satou Y, Yasunaga J, Saito K, Arimura K, Matsuoka M, Ohara Y. In vivo expression of the HBZ gene of HTLV-1 correlates with proviral load, inflammatory markers and disease severity in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology.* 2009 Feb 19;6:19.

Salles NA, Sabino EC, Barreto CC, Barreto AM, Otani MM, Chamone DF. The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the Pro-Blood Foundation/Blood Center of São Paulo, São Paulo, Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2003 Feb-Mar;13(2-3):111-6.

Sánchez G, Vásquez P. HTLV-I seroprevalence in blood donors. *Rev Med Chil.* 1991 May;119(5):600.

Secretaria Municipal de Saúde. Município de Vitória: população por região e território de saúde, segundo a faixa etária e sexo – 2009. SEMUS/CICS/Cálculos realizados a partir de estimativas elaboradas no âmbito do Projeto UNFPA/IBGE (BRA/4/P31A) – População e desenvolvimento. Coordenação de população e indicadores sociais. Vitória. 2009.

Segurado AA, Malaque CM, Sumita LM, Pannuti CS, Lal RB. Laboratory characterization of human T cell lymphotropic virus types 1 (HTLV-1) and 2 (HTLV-2) infections in blood donors from Sao Paulo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 Aug;57(2):142-8.

Segurado AAC. HTLV-I: Aspectos virológicos e caracterização de subtipos virais. In: Veronesi R e Focaccia R. *Retroviroses humanas: doenças associadas ao HTLV: etiologia, patogenia, patologia clínica, tratamento, prevenção.* São Paulo: Atheneu, 2000, p.03-09.

Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos EJ, Ventura AM, Moraes-Pinto MI, Succi RC. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the state of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Jul 26.

Shindo N, Alcantara LC, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, Covas DT, Teva A, Pellegrini M, Brito I, Vandamme AM, Galvão-Castro B. Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002 Jan 1;18(1):71-7.

Sodré HRS; Matos SB; Jesus ALSR; Lima FWM. Soroepidemiologia da infecção por HTLV-I/II em população assistida pelo Programa Saúde da Família em Salvador, Bahia. *Bras Patol Med Lab. Out.*;46(5):369-374. 2010.

Souza VG, Martins ML, Carneiro-Proietti AB, Januário JN, Ladeira RV, Silva CM, Pires C, Gomes SC, Martins Cde S, Mochel EG. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Apr;45(2):159-62.

Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion.* 2002 Jun;42(6):780-91.

Tsugane S, Watanabe S, Sugimura H, Otsu T, Tobinai K, Shimoyama M, Nanri S, Ishii H. Infectious states of human T lymphotropic virus type I and hepatitis B virus

among Japanese immigrants in the Republic of Bolivia. *Am J Epidemiol.* 1988 Nov;128(5):1153-61.

Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoeye P, Murphy E, Lepère JF, Buigues RP, Jolly N, Joubert M, Carles G, Pouliquen JF, de Thé G, Moreau JP, Gessain A. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer.* 1999 Sep 9;82(6):832-6.

Vallinoto AC, Muto NA, Pontes GS, Machado LF, Azevedo VN, dos Santos SE, Ribeiro-dos-Santos AK, Ishak MO, Ishak R. Serological and molecular evidence of HTLV-I infection among Japanese immigrants living in the Amazon region of Brazil. *Jpn J Infect Dis.* 2004 Aug;57(4):156-9.

Vallinoto AC, Pontes GS, Muto NA, Lopes IG, Machado LF, Azevedo VN, Carvalhaes FA, Santos SE, Guerreiro JF, Ishak MO, Ishak R. Identification of human T-cell lymphotropic virus infection in a semi-isolated Afro-Brazilian quilombo located in the Marajó Island (Pará, Brazil). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006 Feb;101(1):103-5. Epub 2006 May 12.

Van Tienen C, McConkey SJ, de Silva T, Cotten M, Kaye S, Sarge-Njie R, et al. Maternal proviral load and vertical transmission of Human T cell Lymphotropic Virus type 1 in Guinea-Bissau. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011 Nov 9.

Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis.* 2007 Apr;7(4):266-81.

Verdonck K, Gotuzzo E. HTLV: revisitando um velho amigo. In: Proietti ABFC. *Cadernos Hemominas HTLV.* 5ª Ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; 2010. p.21-29.

Vicente ACP, Otsuki K, Iniguez AM. Epidemiologia molecular e filogenia do HTLV no Brasil. In: Proietti ABFC. Cadernos Hemominas HTLV. 5ª Ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; 2010. p.107-13.

Wendel S, Fachini R, Levi JE. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV. In: Veronesi R e Focaccia R. Retroviroses humanas: doenças associadas ao HTLV: etiologia, patogenia, patologia clínica, tratamento, prevenção. São Paulo, Editora Atheneu, 2000, p.93-7.

Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 31;102(22):7994-9. Epub 2005 May 23.

Yamamoto T, Terada K, Nishida N, Moriuchi R, Shirabe S, Nakamura T, Tsuji Y, Miyamoto T, Katamine S. Inhibitory activity in saliva of cell-to-cell transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 in vitro: evaluation of saliva as an alternative source of transmission. J Clin Microbiol. 1995 Jun;33(6):1510-5.

Ydy RR, Ferreira D, Souto FJ, Fontes CJ. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1/2) infection among puerperae in Cuiabá, Mato Grosso, 2006. Rev Soc Bras Med Trop. 2009 Jan-Feb;42(1):28-32.

Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y: Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. Proc Natl Acad Sci USA 1982, 79:2031-2035.

Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1984 Apr;81(8):2534-7.

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado (a) Senhor (a)

Você está sendo convidado a participar de um estudo populacional sobre infecção pelos vírus HTLV-I/II em regiões de saúde do município de Vitória, Brasil. Estes vírus podem ser transmitidos pela amamentação, na gravidez, na transfusão sanguínea, ao compartilhar seringas e nas relações sexuais. É preciso esclarecer que o HTLV não é HIV, o vírus da AIDS. Ambos são da mesma família, mas o HTLV não causa os mesmos efeitos do HIV. Embora 95% dos portadores do HTLV não manifestem sintomas, outros 5% apresentam, no entanto, problemas de saúde, como um tipo de leucemia e problemas neurológicos graves, em casos mais agudos.

Este estudo também pretende coletar informações sobre dados pessoais, condições de moradia, uso de drogas, comportamento sexual, histórico de transfusões e de outros fatores que podem influir na infecção pelo agente etiológico do estudo. As informações serão usadas para implementar programas de saúde, desenvolver ações de educação, prevenção e promoção da saúde. Nós planejamos incluir aproximadamente 1500 participantes distribuídos nas 6 regiões de saúde do município de Vitória.

Sua participação no estudo não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Enfatizamos que ela será de grande importância, pois permitirá uma avaliação dessa doença viral que, até então, é desconhecida nesta população, que a partir do mesmo, possam ser elaboradas estratégias de prevenção e assistência que possam melhorar a qualidade de vida.

Se você concordar em participar do estudo, você irá responder a um questionário e será coletada uma amostra de 10 mL sangue para a realização dos exames sorológicos para pesquisa de anticorpos anti-HTLV-I/II. Em alguns casos poderá ser necessária uma segunda coleta para a confirmação de resultados.

Com sua permissão, o excedente da amostra de sangue coletada será estocado para possíveis estudos sobre os vírus das hepatites B e C ou outras doenças

infeciosas. Nesse momento nós ainda não sabemos que tipo de estudo sobre as hepatites B e C e outras doenças infecciosas poderão ser feitos com o sangue coletado, mas não realizaremos testes que envolvam os seus genes. As amostras serão identificadas através de um número de registro e pelo seu nome, pois necessitamos enviar para você os resultados dos exames realizados. Este questionário e os resultados dos exames ficarão arquivados no Núcleo de Doenças Infecciosas (UFES) com os responsáveis pela pesquisa.

Não haverá nenhum risco envolvendo os participantes, assim como não haverá custos ou pagamentos pela aceitação em participar desse estudo.

Os resultados serão entregues por profissional treinado que lhe dará informações e esclarecimentos sobre esta infecção. Caso você tenha um resultado positivo no exame realizado, você será contatado imediatamente e encaminhado para atendimento no serviço de neurologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes – HUCAM.

Se em algum momento no futuro o sangue estocado for usado e algum resultado for importante para a sua saúde nós nos empenhamos para contatá-lo e informá-lo, isso se você permitir que seu sangue seja estocado. Se você não concordar que seu sangue seja estocado, isto não invalida a sua participação neste estudo.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os resultados da pesquisa serão publicados sem qualquer identificação dos participantes.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço de um dos pesquisadores os mesmos estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Assinatura do participante

Testemunha

Assinatura do entrevistador

Assinatura do responsável pela pesquisa

Maria do Perpétuo Socorro Vendramini Orletti

Farmacêutica-Bioquímica

Mestranda do Núcleo de Doenças Infecciosas - UFES

Cel: (27) 9988-2102

Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira

Universidade Federal do Espírito Santo

Núcleo de Doenças Infecciosas

Av. Marechal Campos, 1468 – ES – CEP 29040-091 – Tel.: (27) 3335-7210

ANEXO B - Questionário

QUESTIONÁRIO	
Número da amostra:	Data da coleta:
Unidade de Saúde:	Região:
<p>Se você não quiser responder uma determinada pergunta, você não precisa, mas gostaríamos que respondessem o maior número possível. Como eu disse antes, todas as suas respostas são confidenciais e somente os pesquisadores terão acesso aos resultados.</p>	
Parte A – QUESTÕES DEMOGRÁFICAS	
<p>A1.Nome (Iniciais):</p> <p>A2.Gênero: 1 Masculino 2.Feminino</p> <p style="text-align: right;">A3.Naturalidade (Cidade-Estado):.....</p> <p>A4.Data de nascimento: / / A5.Idade:anos</p> <p>A6.Qual seu maior grau de escolaridade (em anos):</p> <p>1-Analfabeta 2- 1 a 4 anos 3- 5 a 8 anos 4- 9 a 11 anos 5- 12 ou mais</p> <p>A7.Endereço(Rua/nº):</p> <p>A8.Bairro: CEP:</p> <p>A9.Estado civil: 1-Solteiro(a) 2-Casado(a) 3-Vive junto maritalmente 4-Separado/Divorciado(a) 5-Viuvo(a)</p> <p>A10.Profissão:</p> <p>A11.Renda familiar: 1.Até 1 salário mínimo 2.De 1 a 3 SM 3. De 3,1 a 5 SM 4.Mais de 5 SM</p> <p>A12.Raça/Cor: (auto-definição): 1-Branca 2-Preta 3-Parda 4-Amarela 5-Indígena 99-Sem informação</p> <p>A13.Raça/Cor: (entrevistador): 1-Branca 2-Preta 3-Parda 4-Amarela 5-Indígena 99-Sem informação</p>	
Parte B – PADRÃO MORADIA/SANITÁRIO:	
<p>B1.Tempo de residência no endereço atual:.....</p> <p>B2.Número de pessoas que habitam na mesma residência:.....</p> <p>B3.Tipo de casa: 1-Tijolo/Adobe 2-Taipa revestido 3-Taipa não revestido 4-Madeira 5-Material aproveitado 6-Outros</p> <p>B4.Abastecimento de água: 1- Rede pública 2-Poço ou nascente 3-Outros</p>	

B5.Tratamento de Água no domicílio: 1-Filtração 2-Fervura 3-Cloração 4-Sem tratamento

B6.Destino do Esgoto (fezes/urina): 1-Sistema de esgoto 2-Fossa 3-Céu aberto

B7.Destino do lixo: 1-Coleta pública 2-Queimado/Enterrado 3-Céu aberto

Parte C – USO DE ALCOOL E DROGAS:

C1.Você atualmente fuma cigarros? 0-Não 1-Sim

C2.Quantos cigarros/dia?

C3.Quantas vezes nos últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de vinho, cerveja ou outro tipo de bebida alcoólica?

C4.Nos ultimos 30 dias, nos dias em que você bebeu vinho, cerveja ou outra bebida alcoólica, quantas doses você tomou em um dia, em média?.....

(conversão aproximada: 1 dose = 1 copo de vinho ou 1 copo de cerveja ou 1 dose de destilado (cachaça)

C5.Você já utilizou alguma droga?

C5.1.Maconha: 0-Não 1-Sim

C5.2.Anfetaminas: 0-Não 1-Sim

C5.3.Barbitúricos (benzodiazepínicos): 0-Não 1-Sim

C5.4.Ecstasy: 0-Não 1-Sim

C5.5.Craque ou pedra: 0-Não 1-Sim

C5.6.Cocaina em pó: 0-Não 1-Sim

C5.7.Outra droga (qual?)

C6.Você já utilizou alguma droga nos últimos 6 meses?

C6.1.Maconha: 0-Não 1-Sim

C6.2.Anfetaminas: 0-Não 1-Sim

C6.3.Barbitúricos (benzodiazepínicos): 0-Não 1-Sim

C6.4.Ecstasy: 0-Não 1-Sim

C6.5.Craque ou pedra: 0-Não 1-Sim

C6.6.Cocaina em pó: 0-Não 1-Sim

C6.7.Outra droga (qual?)

C7.Você já utilizou drogas injetáveis? 0-Não 1-Sim

C8.Quantos anos você tinha quando injetou drogas de rua pela primeira vez?.....

C9.Durante os últimos 6 meses, você injetou drogas? 0-Não 1-Sim

C10.Você já compartilhou agulhas com outros indivíduos para injetar drogas? 0-Não 1-Sim 3-Não Sabe/Não lembra.

Parte D – HISTÓRIA SEXUAL E REPRODUTIVA

D1.Você está atualmente em atividade sexual? 0-Não 1-Sim

D2.Quantos parceiros sexuais você teve no último ano?.....

D3.Comportamento sexual: 1-Heterossexual 2- Homo/Bissexual

D4.Uso de preservativo: 1- Usa regularmente 2-Usa raramente 3-Nunca usa

D5.Já teve alguma DST? 0-Não 1-Sim Qual?..... 3- Não sabe/Não lembra

D6.Você já engravidou? 0-Nunca 1-Sim 3- Não se aplica

D7.Se sim, quantas gestações teve?..... 3- Não se aplica

D8.Número de Filhos nascidos vivos() Abortos espontâneos() Abortos provocados()
Não se aplica()

D9.Você está grávida? 0-Não 1-Sim 3- Não se aplica

D10.Você já sofreu abuso sexual? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

Parte E – SAÚDE E OUTRAS INFORMAÇÕES

E1.Você foi amamentado? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E2.Se foi, até qual idade?.....

E3.Você já recebeu transfusão sanguínea em algum momento? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E4.Se sim, quando e onde foi feita sua mais recente transfusão?.....

E5.Você já fez alguma cirurgia? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E6.Quantas cirurgias você fez?.....

E7.Quais cirurgias foram realizadas?.....

E8.Em seus familiares há relatos de historia de doença neurológica? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E9.Se sim, qual o grau de parentesco?.....

E10.Qual doença o familiar apresenta?.....

E11.Você já fez tatuagens? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E12.Se sim, há quanto tempo?.....

E13.Você tem alguma doença hematológica? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E14.Se sim, qual doença?.....

E15.Em seus familiares há relatos de história de doença hematológica? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E16.Se sim, qual doença?.....

E17.Você já foi vacinado contra o vírus da Hepatite B? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E18.Quantas doses você recebeu?.....

E19.Você já apresentou sintomas de hepatite (icterícia ou urina escura)? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E20.Se sim, você procurou atendimento médico? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E21.Foi confirmado o diagnóstico de Hepatite? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

E22.Se sim, qual vírus foi identificado na ocasião do diagnóstico?

.....

NOSSA ENTREVISTA CHEGOU AO FIM, MUITO OBRIGADA POR SUA PARTICIPAÇÃO!

ANEXO C – Carta de Aprovação no CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 07 de julho de 2010.

Da: Profa. Dr^a. Ethel Leonor Noia Maciel
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde


Para: Prof. (a) Fausto Edmundo Lima Pereira
Pesquisador (a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **"Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV 1/2) em regiões de saúde do município de Vitória - ES"**.

Senhor (a) Pesquisador (a),

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa nº. **089/10** intitulado: **"Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV 1/2) em regiões de saúde do município de Vitória - ES"** e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 23 de junho de 2010.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Prof.ª Dra. Ethel Leonor Noia Maciel
COORDENADORA
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Ciências da Saúde/UFES

ANEXO D – Carta de Apresentação da Prefeitura Municipal de Vitória



PREFEITURA DE VITÓRIA

Carta de Apresentação

Origem : SEMUS/ GFDS	Data: 24/08/2010	Emitida por: Júlia
-------------------------	---------------------	-----------------------

Resumo do Assunto:**ENCAMINHAMENTO DE PESQUISADOR**

Senhor(a) Diretor(a),

O projeto de pesquisa de Mestrado do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, intitulado "**Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV I/II) em regiões de saúde do município de Vitória - ES**" de autoria de Maria do Perpétuo Socorro Vendramini Orletti sob orientação do professor Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira e Co-orientação da professora Dr^a Angélica Espinosa Miranda, foi aprovado para sua realização.

Esclarecemos que o presente estudo será desenvolvido com o objetivo de:

Determinar a prevalência sorológica da infecção por HTLV I/II em regiões de saúde do município de Vitória-ES.

A metodologia a ser utilizada será através de realização de teste laboratorial de Elisa, de amostras de sangue (5 a 10ml) de pacientes coletadas durante visitas à domicílios sorteados de todas as regiões/territórios de saúde do município de Vitória, totalizando num número aproximado de 1500 pessoas. Antes da coleta será lido o termo de consentimento livre e esclarecido e, se o indivíduo concordar em participar da pesquisa, será aplicado um questionário contendo informações gerais. Caso o domicílio sorteado estiver fechado ou se o membro sorteado não aceitar participar do estudo, será feita na residência vizinha. Caso o domicílio sorteado não apresente condições adequadas para coleta de informações do questionário, o participante será convidado a comparecer na Unidade de Saúde referente para aplicação do questionário e posterior coleta de sangue. Todo material a ser utilizado em todos os procedimentos deste referido projeto será proveniente da própria pesquisadora.

Além da pesquisadora as visitas para coleta de amostras, serão realizadas também por dois acadêmicos de Medicina: Danielli Orletti RG:2297787 SPTC-ES e Romer Braga da Silva RG:002473181 SSP-RN.

Ressaltamos que a pesquisadora foi orientada que a liberação está condicionada à devolução dos resultados em forma de CD e/ou apresentação oral para a Secretaria.

Solicitamos que a pesquisadora seja recepcionada e que a pesquisa seja viabilizada por esta Unidade.

Atenciosamente,

Tânia Gomes Martins de Aragão
Chefe de equipe de Apoio Administrativo

ANEXO E – Alteração Metodológica do Projeto



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 18 de agosto de 2011.

Do: Prof. Dr. Adauto Emmerich Oliveira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde


Para: Prof. (a) Fausto Edmundo Lima Pereira
Pesquisador (a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **"Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV 1/2) em regiões de saúde do município de Vitória - ES"**.

Senhor (a) Pesquisador (a),

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar **Alteração Metodológica** no Projeto de Pesquisa nº. **089/10** intitulado: **"Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV 1/2) em regiões de saúde do município de Vitória - ES"**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 10 de agosto de 2011.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Coordenador do
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/UFES

ANEXO F – Amostras positivas

Amostra Vírus Características	127 HTLV-1	459 HTLV-1	559 HTLV-1	774 HTLV-1	785 HTLV-1	948 HTLV-1	1075 HTLV-1	1079 HTLV-2
Gênero	M	M	M	M	F	F	F	M
Idade	63	38	59	59	44	66	63	33
Escolaridade (anos)	1 a 4	9 a 11	1 a 4	9 a 11	12 ou mais	5 a 8	1 a 4	9 a 11
Estado civil	Casado	Separado/ divorciado	Casado	Casado	Separado/ divorciado	Casada	Solteira	União estável
Renda familiar (SM)	1 – 3	Mais de 5	1 – 3	Até 1	Mais de 5	1 – 3	Até 1	1 - 3
Raça/cor	Parda	Parda	Parda	Branca	Branca	Branca	Preta	Preta
Uso de droga injetável	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Comportamento sexual	Heterossexual	Heterossexual	Heterossexual	Heterossexual	Heterossexual	Heterossexual	Heterossexual	Heterossexual
Nº Parceiros sexuais último ano	1	> 10	1	1	1	1	0	1
Uso de preservativo	Nunca usa	Usa regularmente	Nunca usa	Nunca usa	Nunca usa	Nunca usa	0	Nunca usa
Já teve DST	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Sofreu abuso sexual	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Foi amamentado	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Tempo de amamentação	Não sabe	3 anos	Não sabe	2 anos	4 dias	2 anos	Não sabe	6 meses
Recebeu transfusão sanguínea	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
Uso de tatuagem	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cidade de Nascimento	Afonso Cláudio- ES	Vitória-ES	São Mateus- ES	São Mateus- ES	Vitória-ES	Mutum-MG	Resplendor- MG	Camacan-BA
Região de saúde	Continental	Continental	Maruípe	Forte S. João	Forte S. João	Forte S. João	Forte S. João	Forte S. João

ANEXO G – Mapa Regiões de Saúde



REGIÕES TERRITORIAIS DE SAÚDE - SEMUS / ESF

